

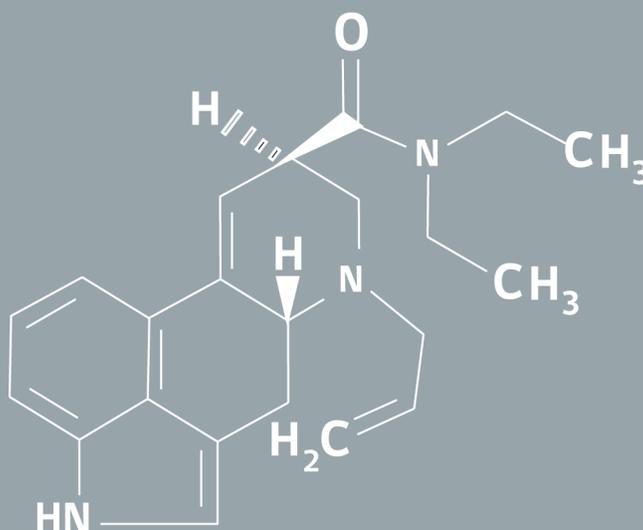


Ministerio del
Interior y
Seguridad
Pública

Gobierno de Chile

MESA NACIONAL DE NUEVAS SUSTANCIAS PSICOACTIVAS

“Coordinación, recopilación y análisis interinstitucional
de la información disponible para la actualización
de los listados de drogas”



Índice

Introducción	3
Instituciones	8
Resumen ejecutivo	9
Informe N° 1: Catinonas Sintéticas	
Mexedrona, Efilona, N-Etilhexedrona y 4-Bromometcatinona.....	15
Informe N°2: Otras Sustancias y Triptaminas	
AL-LAD, ETH-LAD, 1P-LSD, 1M-LSD y acetilpsilocina.....	31
Informe N° 3: Cannabinoides Sintéticos	
AB-FUBINACA, MMB-PINACA, AMB-FUBINACA, JWH-073, 5F-MDMB-PINACA.....	50
Informe N°4: Feniletilaminas	
6-APB, 6-EAPB y 6-MAPB.....	67
Informe N°5: Sustancias tipo Fenciclidina	
Descloroketamina.....	78
Informe N°6: Otras Sustancias	
2-MeO-difenidina.....	89
Carfentanilo y Butirfentanilo.....	96
Etizolam.....	107
4-MeTMP y HDEP-28.....	115

Introducción

El presente informe constituye el trabajo realizado por la Mesa Nacional sobre Nuevas Sustancias Psicoactivas (MNNSP) durante el año 2017. Esta instancia continúa teniendo como principal objetivo el desarrollo de un análisis interinstitucional sobre las nuevas drogas que aparecen constantemente alrededor del mundo y que -en algunos casos- podrían llegar a Chile. Esta investigación se fundamenta en los conocimientos de cada institución participante, en un marco evaluativo realista de la evidencia existente. Asimismo, considera en todo momento las aristas de seguridad humana en su más amplio espectro, incluidas las de seguridad convencional, salud pública y las dinámicas internacionales. En base a este estudio, se elabora una recomendación fundada sobre la necesidad de regulación y en que artículo del Decreto Supremo N° 867 deben ser incluidas, estas nuevas sustancias psicoactivas (NSP).

La realización de este modelo de trabajo para nuevas drogas, proactivo y de carácter interdisciplinario, se ha caracterizado por algunos atributos destacables, como su foco en la prevención. De esta manera, no solo se reacciona frente a la aparición de una nueva droga en territorio nacional, sino que se evalúa de forma preventiva considerando su temporalidad, toxicidad, efectos y consecuencias adversas. Esto ha conseguido que ciertas NSP hayan sido sometidas a control antes de que aparecieran en Chile o que incluso se incluyeran en las convenciones internacionales sobre drogas estupefacientes y psicotrópicas^{1,2}. Un ejemplo de esto corresponde al cannabinoide sintético XLR-11, una sustancia incluida en el Decreto Supremo N° 867, debido a la recomendación emanada del trabajo de la Mesa el año 2016, aunque su primera incautación confirmada en Chile ocurrió el año 2017. Otro ejemplo está dado por las catinonas sintéticas: etilona y pentedrona. Éstas fueron añadidas al Convenio de Sustancias Psicotrópicas de Naciones Unidas (1971) durante marzo de 2017, mientras que en nuestro país, se encontraban ya reguladas desde comienzos del año 2016, de acuerdo a lo sugerido por la MNNSP 2015³.

Este actuar preventivo ha permitido poner bajo control drogas sintéticas de reconocida toxicidad. Por ejemplo, las catinonas sintéticas MDPV y alfa-PVP, los opioides sintéticos acetilfentanilo y AH-7921, todas NSP vinculadas a un importante número de muertes en Europa y Norteamérica^{4,5}.

¹ Naciones Unidas. Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes. Disponible en: https://www.unodc.org/pdf/convention_1961_es.pdf

² Naciones Unidas. Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971. Disponible en: https://www.incb.org/documents/Psychotropics/conventions/convention_1971_es.pdf

³ Ministerio Del Interior y Seguridad Pública, Subsecretaría del Interior. Mesa Nacional de Nuevas Sustancias Psicoactivas (2015). Disponible en: <http://www.interior.gob.cl/media/2016/03/Informe-N-1-Mesa-NSP-Septiembre-2015.pdf>

⁴ European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. High-risk drug use and new psychoactive substances. Disponible en: <http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/4540/TD0217575ENN.pdf>

Desde su rango de acción, este control previo no solo permite resguardar la salud pública de nuestra población, sino que por medio del fortalecimiento regulatorio, de la educación y la conciencia de los consumidores, busca desincentivar a aquellos que pudiesen ver a nuestro país como un lugar de tránsito de estas sustancias hacia otros países. En última instancia, la información sustentada en evidencia permite a las personas adquirir mejores herramientas para decidir sobre el tipo de relación que quieran tener con las drogas. No hay política más efectiva sobre la reducción de la demanda, que personas informadas y que cuenten con recursos informativos para emitir juicios sustentados frente a las drogas. La prohibición con la esperanza de un impacto de rechazo hacia el consumo ha demostrado ser una política poco exitosa desde hace mucho tiempo.

En este mismo contexto, la participación y colaboración de diversas instituciones públicas de nuestro país, mediante sus profesionales competentes, no sólo favorece la utilización de una mirada amplia durante la recopilación y el análisis de los datos, sino que también sirve como una fuente primaria en la divulgación de la información sobre estas drogas sintéticas. Lo anterior, toda vez que al hacer partícipe a estos organismos del Estado en la decisión de someter una droga a control, también se consigue posicionar el tema como uno relevante para sus lineamientos, con el consiguiente flujo de información entre sus funcionarios.

La MNNSP ha mostrado ser una metodología efectiva para asegurar la adecuada tipificación de nuevas drogas sintéticas. Ha reformado la manera de categorizar las drogas en Chile, generando bases sólidas que han permitido cubrir de evidencia y trabajo conjunto la reglamentación actual. Esto es avalado tanto por la inclusión de 74 NSP al Decreto Supremo N° 867, en base a los informes del 2015 y 2016, como por las invitaciones internacionales que se han hecho llegar para presentar el modelo que actualmente funciona en nuestro país. Una de las ponencias más importantes fue aquella realizada en el marco de la Comisión de Estupefacientes (Viena, 2016), “Experiencia Chilena con la Mesa Nacional de Nuevas Sustancias Psicoactivas” en el evento: *Sistemas de Alerta Temprana de NSP: respuestas practicas a un problema en crecimiento*. En ella se expuso, frente a los países miembros de Naciones Unidas, las características y funcionamiento de la MNNSP.

El impacto que la presencia de estas nuevas drogas puede tener sobre la seguridad de la población es un factor que no se puede olvidar al examinar las razones que sustentan el análisis de estas sustancias. Una de las diferencias de las NSP con otras drogas más conocidas (como los derivados cocaínicos), es que su elaboración no requiere de grandes extensiones de terreno o importantes cantidades de insumos. Por lo tanto, existe la posibilidad técnica que un laboratorio clandestino sea levantado en alguna comunidad, sin que sus integrantes lo noten. Adicionalmente, de acuerdo a la información de países donde la comercialización de NSP se encuentra establecida, la potencia de estas nuevas drogas logra que ellas sean comercializadas en pequeñas cantidades y, habitualmente, a menor precio que las drogas comunes. En aquellos países, esto último ha

⁵ Prekupec, M, Mansky, P. and Baumann, M. (2017). Misuse of Novel Synthetic Opioids: A Deadly New Trend. *Journal of addiction medicine*. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28590391>

resultado en un consumo de NSP principalmente relacionado con poblaciones más vulnerables. Más aún, las consecuencias propias de la presencia y consumo de NSP desconocidas generan grados considerables de inseguridad en la población. Un claro ejemplo de ello son los estados de ansiedad exacerbada que producen drogas como los cannabinoides sintéticos, los que pueden llevar a sus consumidores problemáticos a incurrir en comportamientos peligrosos.

No obstante lo ya conseguido, estamos conscientes que no es suficiente. Entendiendo que la prohibición de las nuevas drogas no es ni debe ser en sí mismo un objetivo único, sino que un aspecto de un marco regulado que se base en el análisis riguroso, multidisciplinario y sustentado en la evidencia que permita dar paso a regulaciones sensatas y razonables, el control de estas nuevas drogas es uno de los mayores desafíos del país. Ésta debe servir en todo momento para poner en la justa dimensión las prohibiciones, límites y reglas que deben acompañar al fenómeno de las drogas. Un ejemplo ya tradicional de uso de muchas de estas sustancias, son los ambientes festivos en nuestro país, donde son las poblaciones jóvenes las más expuestas. Con este ejemplo en mente, se hace necesario considerar una serie de modelos internacionales exitosos, donde el control y persecución de usuarios en estos ambientes, ha sido cambiado por estrategias educativas y de reducción de daño. Estos métodos han logrado resultados positivos y de largo plazo, tanto sobre la salud pública como sobre la eficiencia del uso de la seguridad. Este aspecto cobra especial relevancia, puesto que permite que el uso de recursos públicos enfocados en seguridad se concentre en aquellos lugares donde la presencia de contingente, despliegue y recursos es realmente requerida.

La recopilación de antecedentes sobre este tipo de sustancias, tan noveles, es compleja y por ello, todo esfuerzo por acercar la información obtenida bajo la metodología científica y alejada de preconcepciones y prejuicios, es relevante. Es por este motivo que la versión actual del reporte contiene infografías al comienzo de cada estudio, con la intención de presentar la información más importante de manera visual y resumida, facilitando así la cercanía con un tema de carácter técnico. La presentación de evidencia debe tener como objetivos el dar a conocer estas sustancias y permitir una toma de decisiones por parte de las personas apoyada en hechos obtenidos de manera rigurosa y desprejuiciada.

Es de nuestro particular interés que este trabajo se siga profundizando y transformando en una herramienta de consulta tanto para las autoridades encargadas del control de la oferta y demanda de drogas como para la población general.

Aunque resulta ser uno de los principales hitos que marcan el desarrollo de la MNNSP cada año, es evidente sugerir que la única inclusión de nuevas drogas a las listas de control no va a terminar con el problema. Esto puede ilustrarse en el aumento de la prevalencia del consumo de “marihuana sintética” (un punto porcentual) que da cuenta el Décimo Segundo Estudio en Población General del SENDA (2016)⁶, a pesar que entre los años 2015 y 2016, 15 cannabinoides

⁶ Servicio Nacional para la prevención y rehabilitación del consumo de Drogas y Alcohol (SENDA). Décimo segundo estudio nacional de drogas en Población General de Chile 2016. Disponible en: <http://www.senda.gob.cl/observatorio/estudios/>

sintéticos fueron incluidos en el DS N° 867. De manera equivalente, aunque sustancias como los NBOMes, LSD y ciertas triptaminas (todas con efectos alucinógenos) se encuentran tipificadas en nuestra normativa, durante el año 2017 fueron incautadas 8 NSP con consecuencias similares asociadas al consumo, intentando ser ingresadas al país. Las situaciones descritas reflejan dos de las pocas certezas que se poseen sobre estas nuevas drogas: su presencia e intercambiabilidad son insondables y aún alrededor del mundo, no se ha identificado un único modelo de control completamente efectivo.

La MNNSP ha optado por el camino difícil, más riguroso, pero también el que se estima más adecuado. Cada droga merece ser analizada individualmente y categorizada con la proporcionalidad correcta dada por la rigurosidad del análisis. Las categorizaciones de drogas, tanto en Chile como en otros países, tienen enormes implicancias sobre las políticas de control, prevención y salud, pero por sobre todo, impactos profundos sobre el bienestar de las personas. Estamos conscientes de la contribución de este trabajo en mejorar la regulación actual, en la entrega de nuevas herramientas y evidencias para que el debate sobre las drogas tenga como objetivo actualizar el enfoque que se le otorga a estas nuevas sustancias, continúe incentivando la evaluación de drogas de manera rigurosa, dejando de lado tabúes ideológicos y trabas políticas que se arrastran hace ya mucho tiempo.

El tercer informe de la MNNSP que se presenta a continuación trata sobre 6 categorías de NSP, en particular: Catiónes Sintéticas, Cannabinoides Sintéticos, Feniletilaminas, Sustancias Tipo Fenciclidina, Triptaminas y Otras sustancias.

Sin dejar de lado la importancia de todos los grupos mencionados, el rol que están cumpliendo las NSP clasificadas como “Otras” en el escenario actual de las drogas sintéticas alrededor del mundo, nos invita a tratarlas con especial atención. Un ejemplo de ellas, corresponde a los derivados opioides, sobre los cuales se ha postulado representan el tipo de droga conocido más dañino para la población mundial⁷. Un ejemplo claro de ello es la actual “crisis de opioides” en la que se encuentra actualmente el mundo y a la que ha afectado particularmente a ciertos países. De acuerdo a la NIH⁸, 90 estadounidenses mueren diariamente por el consumo de opioides y, desde el 2013, más de 5.000 han muerto por el consumo de sustancias relacionadas al opioide fentanilo⁹. Es por estos antecedentes, que en el presente trabajo se estudiaron 2 derivados de fentanilo, butirfentanilo y carfentanilo, análisis que se suma al elaborado para el acetilfentanilo en el trabajo de la Mesa durante el 2016. Otra situación que ha sido considerada en el informe de este año, es el incremento en Chile de las incautaciones de sustancias sintéticas del tipo alucinógenas. En efecto, de las 21 NSP detectadas en nuestro país durante el año 2017, aproximadamente un tercio poseen efectos alucinógenos como principal consecuencia de su consumo. Lo anterior no deja de

⁷ United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). World Drug Report 2017. Disponible en: <https://www.unodc.org/wdr2017/index.html>

⁸ National Institute on Drug Abuse (NIH). La crisis de opioides. Disponible en: <https://www.drugabuse.gov/es/informacion-sobre-drogas/los-opioides/la-crisis-de-opioides>

⁹ UNODC. (2017). Fentanyl and its analogues explored in the Global SMART. Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Announcement/Details/8c90aa33-25c7-4bd3-b575-59a1ca2e9d35>.

ser llamativo y es por eso que el presente reporte recopiló antecedentes sobre estas ocho sustancias vinculadas a efectos psicodélicos.

Al completar este tercer año de trabajo, resulta más claro identificar elementos que pueden ser optimizados para atender de mejor manera el fenómeno de las drogas sintéticas y, en particular, de las NSP en nuestro país. Uno de los principales focos debe ser el incrementar la conciencia de la población sobre estas sustancias. Una de las características de las NSP es que buscan emular la acción de drogas “clásicas” como el MDMA (éxtasis) o el LSD y por lo tanto, conocer de su existencia permitirá a los potenciales consumidores saber a qué tipo de riesgos se estarán exponiendo. Junto a esto, también es esencial fomentar la preparación de aquellos funcionarios públicos que se encuentran en terreno controlando el paso de estas sustancias por nuestras fronteras, como de aquellos en los servicios de salud atendiendo a aquellos consumidores que puedan presentarse para tratamiento o en situaciones de urgencia. Esta preparación no solo debe ser teórica, sino también práctica y con el adecuado equipamiento. Además, resultará necesario buscar estrategias que permitan hacer un seguimiento de aquellas drogas controladas en nuestro país. Esto nos ayudará a visualizar el real impacto de estas acciones y acondicionar nuestro modo de respuesta para mejorarlas.

Si bien comprendemos que el fenómeno de las NSP puede ser fácilmente catalogado como resiliente y dinámico, entendemos también que la exclusiva tipificación anual de un grupo de NSP no logrará controlarlo del todo. Así lo ha demostrado la existencia de variados métodos de control instaurados alrededor del mundo, sin que ninguno haya logrado completamente su objetivo. Sin embargo, sentimos que la recopilación de información con respaldo científico permite formar una idea sobre las reales características de estas drogas y ponderar los riesgos asociados a ellas de manera consiente e informada, y de esta forma, decidir sobre el control de estas sustancias.

Ponemos entonces a disposición este tercer informe esperando que se transforme en una herramienta más para avanzar hacia una categorización y regulación razonable, seria y por sobre todo, responsable.

Eduardo J. Vergara B.

Jefe de la División de Seguridad Pública

Subsecretaría del Interior

Instituciones



Coordinadores del informe

- Sebastian Perelló Enrich, Jefe Departamento de Sustancias Químicas Controladas - División de Seguridad Pública – Subsecretaría del Interior.
- Luis Medel Espinoza, Químico Farmacéutico. Departamento de Sustancias Químicas Controladas - División de Seguridad Pública – Subsecretaría del Interior.
- Patricio Navarro Poblete , Comisario. Jefe Departamento de Investigación de Sustancias Químicas Controladas. Policia de Investigaciones de Chile
- Javier Rivera Peralta, Químico Farmacéutico. Departamento de Sustancias Químicas Controladas - División de Seguridad Pública – Subsecretaría del Interior.

Resumen Ejecutivo

Luego del trabajo realizado en la Mesa Nacional de Nuevas Sustancias Psicoactivas entre mayo y diciembre del año 2017, el grupo de expertos elaboró la siguiente recomendación:

a) Incluir en la lista del artículo 1 del Decreto Supremo N° 867, que contiene aquellas sustancias que producen dependencia física o psíquica, capaces de producir graves efectos tóxicos o daños considerables a la salud, las siguientes sustancias psicoactivas:

CATINONAS SINTETICAS		
N°	Nombre Común	Denominación química
1	Etilhexedrona	2-(etilamino)-1-fenil-1-hexanona
2	Efilona	1-(1,3-benzodioxol-5-il)-2-(etilamino)-1-pentanona
3	4-bromometcatinona	1-(4-bromofenil)-2-(metilamino)-1-propanona
4	Mexedrona	3-metoxi-2-(metilamino)-1-(4-metilfenil)-1-propanona
5	3-fluoroetcatinona	2-(etilamino)-1-(3-fluorofenil)-1-propanona
TRIPTAMINAS		
6	Acetilpsilocina (4-AcO-DMT)	4-acetoxi-N,N-dimetiltriptamina
7	5-MeO-DIPT	5-metoxi-N,N-diisopropiltriptamina
8	4-HO-DET	4-hidroxi-N,N-dietiltriptamina
9	4-HO-MET	4-hidroxi-N-metil-N-etiltriptamina
10	4-HO-MIPT	4-hidroxi-N-isopropil-N-metiltriptamina

OTROS		
11	6-nor-alil-N,N-dietilamina del ácido lisérgico (AL-LAD)	(6aR,9R)-7-alil-N,N-dietil-4,6,6a,7,8,9-hexahidroindolo[4,3-fg]quinolina-9-carboxamida
12	6-etil-6-nor-dietilamina del ácido lisérgico (ETH-LAD)	(6aR,9R)-N,N,7-trietil-4,6,6a,7,8,9-hexahidroindolo[4,3-fg]quinolina-9-carboxamida
13	1-propionil-dietilamina del ácido lisérgico (1P-LSD)	N,N-dietil-7-metil-4-propionil-4,6,6a,7,8,9-hexahidroindolo[4,3-fg]quinolina-9-carboxamida
14	1-metil-N,N-dietilamina del ácido lisérgico (1M-LSD)	N,N-dietil-7-metil-4-metil-4,6,6a,7,8,9-hexahidroindolo[4,3-fg]quinolina-9-carboxamida
15	6-propil-6-nor-dietilamina del ácido lisérgico (PRO-LAD)	(6aR,9R)-N,N-dietil-7-propil-4,6,6a,7,8,9-hexahidroindolo[4,3-fg]quinolina-9-carboxamida
16	LSZ	((2S,4S)-2,4-dimetilazetidín-1-il)((6aR,9R)-7-metil-4,6,6a,7,8,9-hexahidroindolo[4,3-fg]quinolin-9-il)metanona
17	2-Meo-Difenidina (MXP)	1-(1-(2-metoxifenil)-2-feniletíl)piperidina
18	Difenidina (1,2-DEP)	1-(1,2-difeniletíl)piperidina
19	Butirfentanilo	N-(1-fenetíl)piperidin-4-il)-N-fenilbutiramida
20	U-47700	3,4-dicloro-N-[2-(dimetilamino)ciclohexil]-N-metilbenzamida
21	4-Metilmetilfenidato (4-MeTMP)	metil-2-(piperidin-2-il)-2-(p-tolil)acetato
22	Etilnaftidato (HDEP-28)	etil 2-(naftalen-2-il)-2-(piperidin-2-il)acetato
CANNABINOIDES SINTETICOS		
23	AB-FUBINACA	N-[1-(aminocarbonil)-2-metilpropil]-1-[(4-fluorofenil)metil]-1H-indazol-3-carboxamida
24	MMB-PINACA	Metil-3-metil-2-(1-pentil-1H-indazol-3-carboxamida)butanoato
25	AMB-FUBINACA	Metil-2-(1-(4-fluorobencil)-1H-indazol-3-carboxamida)-3-metilbutanoato
26	JWH-073	(1-butil-1H-indol-3-il)(naftalen-1-il)metanona
27	5F-MDMB-PINACA	Metil 2-(1-(5-fluoropentil)-1H-indazol-3-carboxamida)-3,3-dimetilbutanoato

FENILETILAMINAS		
28	6-APB	1-benzofuran-6-il-propan-2-amina
29	6- EAPB	1-benzofuran-6-il-N-etil-propan-2-amina
30	6-MAPB	1-benzofuran-6-il-N-metil-propan-2-amina
SUSTANCIAS TIPO FENCICLIDINA		
31	Descloroketamina	2-metilamino-2-fenil-ciclohexanona
32	3-metoxifenciclidina (3-MeO-PCP)	1-[1-(3-metoxifenil)ciclohexil]piperidina
33	Descloro-N-etil-ketamina (O-PCE)	2-(etilamino)-2-fenil-ciclohexanona
34	3-hidroxiethylclidina (3-HO-PCE)	3-[1-(etilamino)ciclohexil]fenol

b) Incluir en la lista del artículo 2 del Decreto Supremo N° 867, que contiene aquellas sustancias que producen dependencia física o psíquica, a la siguiente sustancia psicoactiva:

OTROS		
N°	Nombre Común	Nombre IUPAC o Nombre Químico
35	Carfentanilo	Metil 1-(2-feniletíl)-4-[fenil(propanoil) amino]piperidina-4-carboxilato
36	Etizolam	4-(2-clorofenil)-2-etil-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina

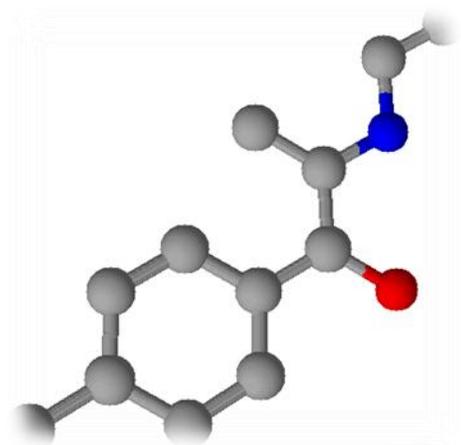
Como ha sido una constante en los trabajos de la Mesa Nacional de NSP desarrollados a partir del año 2015, 3 han sido los criterios considerados como de mayor relevancia para recomendar la inclusión de las drogas estudiadas en los listados de control nacionales. Estos principios corresponden a: 1) sustancias que hayan sido incautadas en territorio nacional, 2) compuestos que son capaces de producir significativos efectos tóxicos e incluso la muerte y 3) similitud con otras drogas ya controladas por la normativa nacional. Por ejemplo, dentro de las sustancias estudiadas durante este trabajo, se encuentra un número importante de NSP incautadas durante

el 2017 en Chile. Específicamente: 4-OH-DET, 4-OH-MET, 4-OH-MIPT, U-47700, 3-MeO-PCP, descloroketamina, metoxifenidina, O-PCE, 3-OH-PCE, 1M-LSD, 1P-LSD, ETH-LAD, AL-LAD, 6-EAPB, 6-MAPB, acetilpsilocina y etizolam. Esta variedad de sustancias identificadas, permiten proponer la ocurrencia de una diversificación en el mercado nacional de drogas sintéticas y, a su vez, refuerza el objetivo de atender este fenómeno de manera proactiva.

Asimismo, dentro de las NSP analizadas se encuentran sustancias de un evidente potencial tóxico y que incluso, han sido responsables de numerosas muertes alrededor del mundo. De hecho, 3 de las NSP evaluadas (butirfentanilo, carfentanilo y U-47700) corresponden a opioides, una clasificación que se ha propuesto como la más dañina dentro la totalidad drogas conocidas.

También es relevante destacar como parte de las características que poseen las sustancias estudiadas, que ellas pueden ser comercializadas para emular efectos de otras drogas conocidas y que se encuentran tipificadas en el DS N° 867. Por ejemplo, 4-MeTMP y HDEP-28, están relacionados tanto estructuralmente como por sus efectos con la sustancia metilfenidato. Algo similar ocurre con AL-LAD, ETH-LAD, 1M-LSD y 1P-LSD, que son análogos del LSD y que inclusive, se estarían comercializando en las mismas formas de presentación (estampillas).

Finalmente, la dinámica y el crecimiento del fenómeno de las NSP, que hasta diciembre del año 2017 contaba con 766 drogas categorizadas como tal, promueven el desarrollo de estrategias por parte de los Estados que les permitan aprender sobre ellas y de esta manera, evitar de la mejor manera posible los riesgos que estas pueden traer a la población.



INFORME N°1: CATINONAS SINTETICAS

Mexedrona, Efilona, N-Etilhexedrona y 4-Bromometcatinona

CATINONAS SINTETICAS

Mexedrona, Efilona, N-Etilhexedrona, 4-Bromometcatinona y 4-Metiletcatinona

Ejemplos de nombres comerciales: sales de baño, ivory wave y flakka



NI ANFETAMINAS, NI "M", NI SALES DE BAÑO

Es común que estas NSP, debido a sus características, sean ofrecidas como si se tratara de otras drogas (p. ej. anfetamina o MDMA). Esto expone al consumidor a efectos inesperados, de mayor potencia y toxicidad.

FORMAS DE PRESENTACION

Estas drogas pueden encontrarse como polvos, cápsulas y comprimidos



EFFECTOS COMUNES

Presentan efectos principalmente estimulantes. Adicionalmente, ciertas modificaciones en la estructura molecular promueven la aparición de efectos entactógenos (p. ej. empatía)

EFFECTOS ADVERSOS Y TOXICOS

Taquicardia, hipertensión, confusión, golpes de calor y tensión muscular.

Una sobredosis puede llevar a daño renal, daño hepático y deficiencia respiratoria



Grupo de NSP: Catinonas Sintéticas.

NSP estudiadas: Mexedrona, Efilona, N-Etilhexedrona y 4-Bromometcatinona

1. Antecedentes

1.1. Alcance del informe

Las catinonas sintéticas corresponden a una familia de drogas de diseño similares a la sustancia catinona, un alcaloide que se encuentra naturalmente en la planta *catha edulis* o “khat” y que produce efectos estimulantes entre quienes la consumen¹⁰. Este grupo de sustancias, es uno de los más numerosos dentro del fenómeno de las nuevas sustancias psicoactivas (NSP), siendo sólo superadas por los cannabinoides sintéticos y las feniletilaminas¹¹.

En particular, el siguiente reporte tratará sobre las catinonas sintéticas: mexedrona, efilona, N-etilhexedrona y 4-bromometcatinona. El análisis de estas sustancias es de especial relevancia para nuestro país tanto por sus efectos estimulantes, que se ajustan al perfil de consumo de drogas en Chile (p. ej. pasta base), como por el hecho que desde el año 2015 las incautaciones de este tipo de sustancias se han reiterado anualmente en territorio nacional.

Sin perjuicio de lo anterior, el presente informe podrá incluir otras catinonas sintéticas que estén relacionadas, tanto por sus efectos como por su configuración molecular, a las sustancias previamente señaladas.

1.2. Introducción

1.2.1. Aparición de la sustancia

Químicamente las catinonas sintéticas están relacionadas al compuesto natural catinona, un alcaloide presente de manera natural en la planta conocida como Khat (*catha edulis*). El Khat es un arbusto que puede encontrarse en la zona Este de África, península arábiga y medio oriente^{12,13}. Estas sustancias, tanto el alcaloide natural como los derivados sintéticos, poseen efectos estimulantes y por lo tanto pueden ser comercializados como sustitutos de sustancias estimulantes clásicas como metanfetamina, anfetaminas y éxtasis¹⁴.

Las primeras catinonas sintéticas fueron obtenidas a finales del 1920, cuando eran estudiadas por sus potenciales usos terapéuticos¹⁵. Desde su perspectiva como drogas recreacionales, su

¹⁰ Karila, L. et. al. (2015). Synthetic Cathinones: A New Public Health Problem. Current Neuropharmacology vol. 13, n°1, pp:12-20

¹¹ United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>.

¹² European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Synthetic cathinones drug profile. Disponible en: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cathinones>

¹³ Glennon, R. y Dukat, M. (2017). Synthetic Cathinones: A Brief Overview of Overviews with Applications to the Forensic Sciences. Annals of Forensic Research and Analysis. vol.4, n°2, pp: 1040.

¹⁴ Valante MJ. et. al. (2014). *Khat and synthetic cathinones: a review*. Archives of toxicology. vol.88, n°1, pp: 15-45

¹⁵ M. Coppola, R. Mondola. (2012). Synthetic cathinones: Chemistry, pharmacology and toxicology of a new class of designer drugs of abuse marketed as “bath salts” or “plant food”. Toxicology Letters. vol.211, n° 2, pp: 144– 149

presencia se hizo masiva en el mercado ilícito a mediados de la primera década del siglo 21, aunque algunas de las catinonas más reconocidas (metcatinona, pirovalerona) fueron puestas bajo control internacional antes de aquella fecha¹⁶. Lo novel de su aparición es una de las razones por las que no es abundante la información sobre ellas y sus efectos¹⁷.

Específicamente, para las sustancias aquí analizadas, los reportes al sistema de alerta temprana de UNODC comenzaron a aparecer en los siguientes años:

NSP	Primer reporte – Programa Global Smart
Mexedrona	2015
Efilona	2011
N-Etilhexedrona	2015
4-Bromometcatinona	2010

Tabla N° 1 Información sobre la aparición de las NSP estudiadas. Obtenida a través del Programa Global Smart (UNODC)

Dentro del grupo estudiado, el caso de la sustancia 4-bromometcatinona es particular, pues a pesar de ser la primera, de las sustancias estudiadas, notificada a UNODC también es aquella identificada más consistentemente a través de los años (2010-2016). Por contrapartida, efilona, que fue notificada por primera vez el 2011 pasó 3 años sin ser identificada por organizaciones formales alrededor del mundo hasta que el año 2015 volvió a ser informada manteniéndose presente por los 3 años siguientes¹⁸. Estos ejemplos, intentan dar cuenta de la versatilidad y resiliencia de estas sustancias en el mercado de las drogas ilícitas.

1.2.2. Panorama Internacional

Hasta la fecha de la publicación del presente reporte, 148 catinonas sintéticas han sido identificadas e informadas a UNODC desde 70 países diferentes¹⁹. Utilizando la información disponible en UNODC es posible notar que las NSP estudiadas han sido identificadas en varias regiones del planeta, a saber: Europa, Oceanía, Asia y América, con especial énfasis en Europa y el Norte de América²⁰. Lo anterior sustenta el carácter de fenómeno global de las NPS y de las catinonas sintéticas como uno de sus principales exponentes. Los países donde mayormente se han identificado las sustancias bajo análisis son:

¹⁶ UNODC. Recommended Methods for the Identification and Analysis of Synthetic Cathinones in Seized Materials. Disponible en: <https://www.unodc.org/unodc/en/scientists/recommended-methods-for-the-identification-and-analysis-of-synthetic-cathinones-in-seized-materials.html>

¹⁷ Dasgupta A. Designer drugs including bath salts and spices. En: Dasgupta A. (Ed.) Alcohol, Drugs, Genes and the Clinical Laboratory. Academic Press: 2016. PP: 53-73

¹⁸ UNODC. Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>.

¹⁹ Idem.

²⁰ Idem.

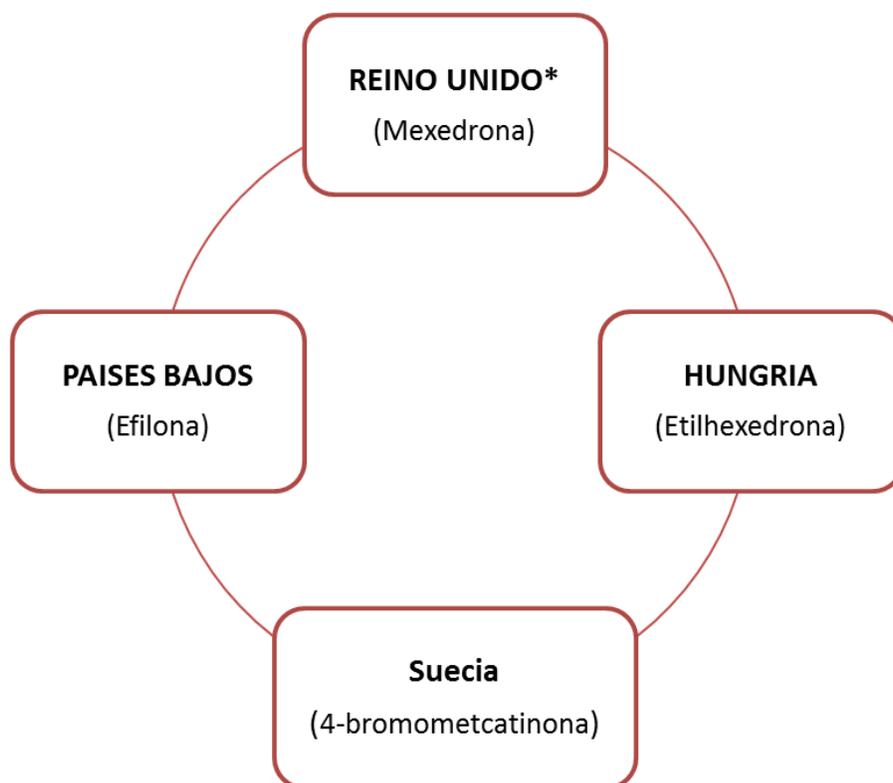


Figura N° 1 Países donde mayormente han sido incautadas las NSP estudiadas en el presente reporte. Obtenida a través del Programa Global Smart (UNODC). *Para facilitar el análisis, el Reino Unido ha sido considerado como un país.

En la región americana, los países con mayores notificaciones de sustancias de este tipo corresponden a los Estados Unidos, Canadá y Brasil. De las sustancias estudiadas, mexedrona ha sido comunicada desde nuestro país²¹.

1.2.3. Situación en Chile

El año 2014, se incautaron por primera vez catinonas sintéticas en forma de comprimidos, específicamente butilona y dimetilona²². La incautación de estas sustancias es relevante debido a las características del consumo de drogas en Chile, donde las drogas con características estimulantes (similares a las catinonas sintéticas) como los derivados cocaínicos y el éxtasis, cuentan como una de las mayormente consumidas²³.

²¹UNODC.Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>.

²² Instituto de Salud Pública de Chile (ISPCH). Peritos del ISP detectan dos nuevas drogas de abuso sintético. Disponible en: <http://www.ispch.cl/noticia/21424>

²³ Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación Del Consumo de Drogas y Alcohol (SENDA). Resultados del XII Estudio de Drogas en Población General. Disponible en: <http://www.senda.gob.cl/sendadaaconocerresultadosdelxiiestudiode drogas en poblacion general/>

2. Clasificación Química, Síntesis y/u Obtención

2.1 Estructura química base

Una de las principales características de este grupo de drogas, y que además lo diferencian de otras NSP como los cannabinoides sintéticos, corresponde a su estructura química central, la que se mantiene inalterada en la totalidad de miembros de esta familia. Esta característica permite diferenciarlas en base a los grupos químicos incluidos en la periferia de la molécula^{24,25}. Sin embargo, esta relativa similitud estructural no limita que existan diferencias en la potencia de las sustancias.

El núcleo estructural puede ser descrito como una β -ceto-feniletilamina, lo que convierte a estas drogas en sustancias similares a la anfetamina y sus derivados (Figura N°2). Sin embargo, y a pesar de las semejanzas, las catinonas sintéticas poseen la particularidad de tener un grupo químico *ceto* en el carbono *beta* de su estructura, mientras que las anfetaminas cuentan con un carbono alifático (marcado en rojo en figura N°2) en la misma posición. La semejanza antes descrita determinaría que los efectos farmacológicos luego de su consumo sean similares a los conseguidos con derivados anfetamínicos, pudiendo incluso ser más potentes y peligrosos²⁶.

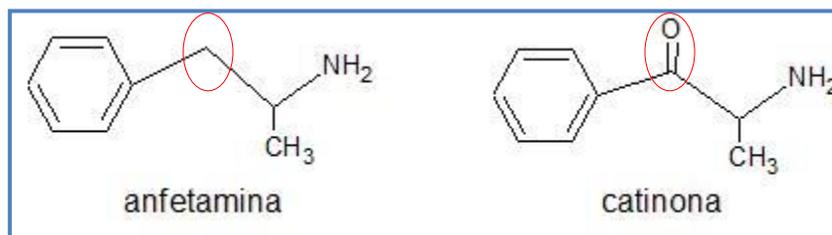


Figura N°2. Estructuras moleculares de anfetamina y catinona. Se destaca la presencia (y ausencia) del grupo *ceto* en el carbono β de la molécula.

En particular, para la catinonas sintéticas (representadas por mexedrona), la estructura principal de la molécula puede dividirse en 3 zonas: la primera con un anillo aromático de 6 carbonos (fenil) sustituido por un grupo metilo en la posición *para*. La segunda, unida al anillo mencionado, consistente en una cadena lateral de dos carbonos (α y β), donde el carbono α esta unido a una cadena lateral alquímetoxi y el carbono β se encuentra asociado a grupo carbonilo (cetona). Finalmente, la tercera sección consiste en una amina secundaria (Figura 3). En cuanto a la estructura de efilona o N-etilpentilona, esta responde al mismo ordenamiento descrito previamente, pero con la inclusión de un grupo metilendioxi en el sector del anillo aromático (zona 1), una cadena alquílica propilo en el carbono α (zona 2) y una cadena etilo en la amina secundaria (zona 3). En relación a las estructuras de las restantes NSP referidas en este informe, es decir: etilhexedrona y 4-bromometcatinona, estas mantienen el modelo ya propuesto y se diferencian solo por los grupos funcionales detallados en la tabla N°2.

²⁴ Watterson LR. and Olive MF. (2014). Synthetic cathinones and their rewarding and reinforcing effects in rodents. *Advances in Neuroscience*. Vol.2014, pp: 9 pages.

²⁵ Prosser, JM. y Nelson, LS. (2012). The Toxicology of Bath Salts: A Review of Synthetic Cathinones. *Journal of medical toxicology : official journal of the American College of Medical Toxicology*. vol.8, n°1, pp: 33–42.

²⁶ Watterson LR. and Olive MF. (2014). Synthetic cathinones and their rewarding and reinforcing effects in rodents.

Adicionalmente, existen isómeros posicionales de 4-bromometcatinona, que han sido también identificados como NSP alrededor del mundo. Específicamente, nos referimos a 3-bromometcatinona, sustancia que no será tratada en mayor profundidad en este reporte.

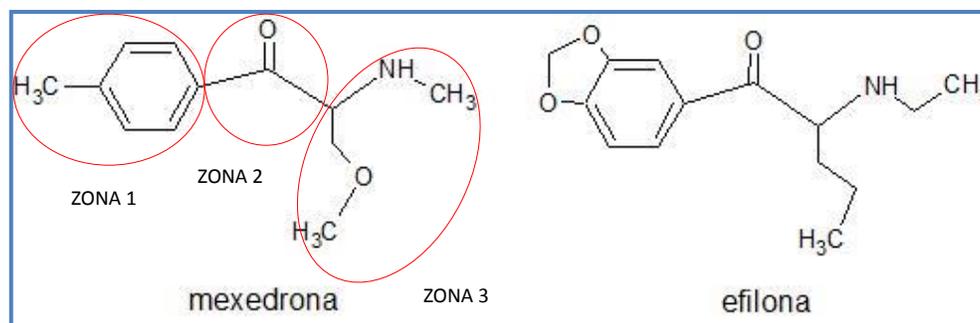


Figura N°3. Estructura química de mexedrona y efilona. Se describen las 3 regiones típicas en la estructura de las catinonas sintéticas.

	Nombre	R1	R2	R3	R4
	Etilhexedrona	C ₃ H ₇	H	C ₂ H ₅	H
4-bromometcatinona	H	H	CH ₃	Br	

Tabla N°2. Estructura química típica de las catinonas sintéticas, grupos funcionales y ubicaciones que componen las NSP: etilhexedrona y 4-bromometcatinona

El gran número de catinonas sintéticas existentes hace que su estudio, en términos de modificaciones estructurales y efectos, resulte muy complejo. Sin embargo, algunos trabajos han recopilado antecedentes sobre esta materia. Por ejemplo, Glennon y Dukat (2016)²⁷, indican que modificaciones químicas en las 3 zonas descritas previamente tendrán una incidencia directa sobre los efectos que producen estas sustancias. Por ejemplo, variaciones en la zona del anillo aromático (zona 1) como ocurre en el caso de: mexedrona, efilona y 4-bromometcatinona producirán en la droga una tendencia a actuar sobre el transportador de serotonina (SERT), por sobre el transportador de dopamina (DAT)²⁸. Por otra parte, sustituciones con grupos químicos pequeños (p.ej. metilo (-CH₃)) en la zona del carbono α de la molécula, favorecerá su interacción con los transportadores de dopamina. Esta situación fue identificada en estudios de la catinona sintética MDPV²⁹ y demostró que la mayor potencia se asociaba con sustituyentes de 3 carbonos y la misma disminuía si se acortaba a menos de 3 carbonos o si los sustituyentes eran voluminosos^{30,31}.

²⁷ Glennon R.A., Dukat M. (2016) Structure-Activity Relationships of Synthetic Cathinones. En: Baumann M., Glennon R., Wiley J. (eds) Neuropharmacology of New Psychoactive Substances (NPS). Current Topics in Behavioral Neurosciences, vol 32. Springer.

²⁸ Idem.

²⁹ Catinona sintética analizada en el trabajo de la Mesa Nacional de Nuevas Sustancias Psicoactivas del 2015 e incluida al decreto Supremo N° 867.

³⁰ Glennon R.A., Dukat M. (2016) Structure-Activity Relationships of Synthetic Cathinones.

³¹ Glennon, R. y Dukat, M. (2017). Synthetic Cathinones: A Brief Overview of Overviews with Applications to the Forensic Sciences. Annals of Forensic Research and Analysis. vol.4, n°2, pp: 1040.

Finalmente, modificaciones en la tercera zona de la segmentación propuesta llevarán a una afectación del neurotransmisor dopamina. Así, se ha propuesto que una amina terciaria tendrá una selectividad y potencia adecuada para inhibir la recaptación del transportador dopaminérgico, aumentando los efectos estimulantes³². Por otra parte, aminas secundarias y primarias llevarán a una disminución en la potencia, pero no en la selectividad por el transportador de aquel neurotransmisor³³. Ninguna de las catinonas analizadas en el presente reporte posee una amina terciaria en la zona descrita, permitiendo sugerir que podrían aparecer otros derivados aún más potentes, en efectos estimulantes, debido a este tipo de modificación.

Todas las imágenes de estructuras químicas presentadas en este reporte fueron realizadas con el programa ACD/ChemSketch (freeware)³⁴.

2.2. Forma física y posibles modos de administración

Una revisión general de los antecedentes publicados por UNODC da cuenta que la familia de las catinonas sintéticas son comercializadas y consumidas mayoritariamente como polvos, cápsulas y comprimidos³⁵. Consecuentemente, estas NSP son ingeridas a través de la cavidad bucal aunque también pueden ser esnifadas o incluso, ser solubilizadas e inyectadas (aumentando el riesgo de enfermedades infectocontagiosas). La información disponible sobre las catinonas analizadas en el presente reporte es concordante con aquello expuesto por UNODC respecto a las formas de consumo, es decir, todas ellas han sido detectadas en estado sólido, particularmente como polvos de colores blancos o amarillos³⁶.

2.3. Métodos de síntesis

Debido a lo novel de las sustancias estudiadas en este reporte, la información disponible sobre los procesos sintéticos necesarios para obtenerlas es limitada. Sin embargo, y pesar de esta dificultad, fue posible encontrar descrito en la literatura científica algunas referencias sobre los pasos a seguir.

Como método general para la obtención de catinonas sintéticas se ha sugerido la oxidación del precursor químico efedrina (pseudofedrina), u otro estructuralmente similar, para obtener la catinona sintética análoga. En el caso de la oxidación de efedrina, la catinona obtenida corresponde a metcatinona o efedrona (actualmente controladas por el DS N°867)³⁷.

³² Glennon R.A., Dukat M. (2016) Structure-Activity Relationships of Synthetic Cathinones. En: Baumann M., Glennon R., Wiley J. (eds) Neuropharmacology of New Psychoactive Substances (NPS). Current Topics in Behavioral Neurosciences, vol 32. Springer.

³³ Idem.

³⁴ ACD/ChemSketch (freeware),2012. Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canada, www.acdlabs.com,

³⁵ EMCDDA. Synthetic cathinones drug profile. Disponible en: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cathinones>

³⁶ UNODC. Synthetic Cathinones. Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/SubstanceGroup/Details/67b1ba69-1253-4ae9-bd93-fed1ae8e6802>

³⁷ Kerrigan, S. et.al. (2016). Thermal Degradation of Synthetic Cathinones: Implications for Forensic Toxicology. Journal of analytical toxicology. vol. 40, n° 1, pp:1-11

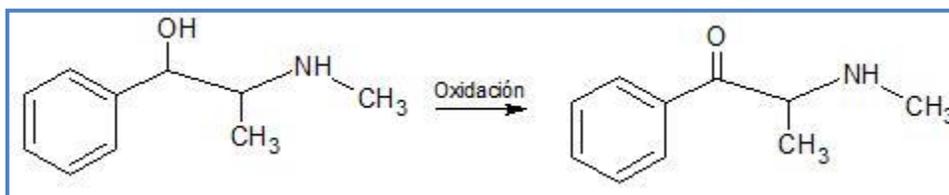


Figura N° 4. Diagrama de obtención para metcatinona a partir de la oxidación de efedrina

En particular, respecto a la catinona mexedrona, se ha mencionado que esta fue obtenida mientras se buscaban alternativas para el estimulante mefedrona, una de las catinonas sintética más reconocidas, y controlada, internacionalmente³⁸. De acuerdo con McLaughlin *et. al.* (2017), la síntesis de mexedrona se puede llevar a cabo mediante una reacción entre el precursor 3-cloro-1-(4-metilfenil)propano-1-ona, un grupo metoxilo y ioduro de sodio. Posteriormente, el intermediario obtenido, se hace reaccionar con bromuro y el compuesto obtenido es solubilizado en acetonitrilo y metilamina (en metanol) para obtener la mexedrona³⁹.

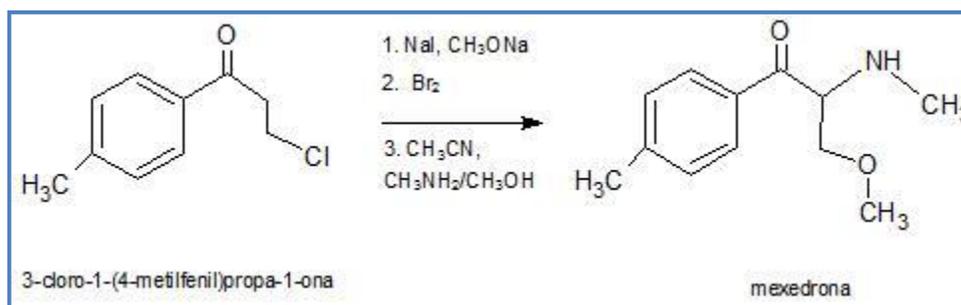


Figura N°5. Síntesis de mexedrona a partir del precursor 3-cloro-1-(4-metilfenil) propa-1-ona

Adicionalmente, también podemos referirnos brevemente a la obtención del derivado efilona o N-etilpentilona. Esto debido a que su estructura es similar a la catinona sintética butilona pero con la adición de un carbono adicional tanto en la amina secundaria terminal como en la cadena lateral del carbono α . Debido a esta similitud, podría considerarse como una ruta apropiada para la obtención de esta NSP, la previamente descrita en el informe elaborado por la Mesa para la catinona sintética butilona⁴⁰. En este proceso se emplea 3,4 metilendioxitibutirofenona (en diclorometano) como solución precursora. Luego el precursor es halogenado en el carbono α y finalmente, hacer reaccionar el intermediario obtenido con etilamina para conseguir la NSP efilona (figura N° 6)⁴¹.

³⁸ McLaughlin, G. *et. al.* (2017). Synthesis, characterization and monoamine transporter activity of the new psychoactive substance mexedrone and its N-methoxy positional isomer, N-methoxymephedrone. *Drug testing and analysis*. vol. 9, n°3, pp: 358-368.

³⁹ Idem

⁴⁰ Ministerio Del Interior y Seguridad Pública, Subsecretaría del Interior. Mesa Nacional de Nuevas Sustancias Psicoactivas (2015). Disponible en: <http://www.interior.gob.cl/media/2016/03/Informe-N-1-Mesa-NSP-Septiembre-2015.pdf>

⁴¹ Lopez- Arnau, R. *et. al.* (2012). Comparative neuropharmacology of three psychostimulant cathinone derivatives: butylone, mephedrone and methylone. *British journal of pharmacology*. Vol.167, n°2, pp: 407-420.

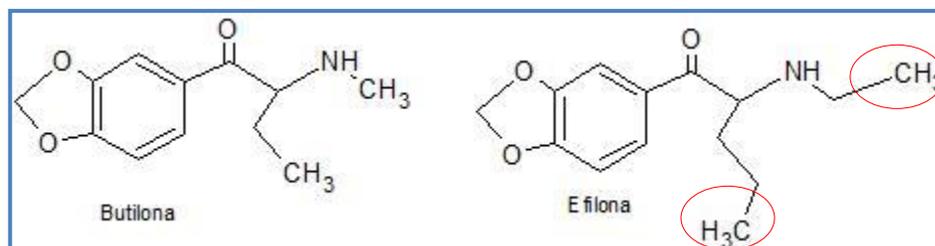


Figura N°6 Estructura molecular de las catinonas sintéticas butilona y efilona

Por último, respecto a las otras NSP a las que hace referencia el estudio, etilhexedrona y 4-bromometcatinona, no fue posible encontrar información directa sobre su obtención. Esta situación da cuenta de la reciente presencia de estas sustancias en el mercado y por lo mismo las dificultades que surgen al estudiarlas.

2.4. Precursores y sustancias químicas esenciales utilizadas

Al no existir información detallada sobre los métodos de síntesis para las drogas estudiadas, no es posible identificar claramente los precursores y sustancias químicas esenciales empleadas en estos procesos. Sin embargo, se pueden mencionar efedrina y pseudoefedrina como precursores “tipo” para la obtención de estas sustancias. También se mencionan derivados del tipo “fenona” en las rutas sintéticas propuestas, que si bien no se encuentran controladas por la normativa chilena, son sustancias que entregan parte del esqueleto necesario para la obtención de las NSP.

En cuanto a las sustancias químicas esenciales utilizadas, en la información presentada se mencionan cloruro de metileno y acetona, sustancias actualmente reguladas en el Decreto Supremo N° 1.358. Además, es reconocido que un gran número de las sustancias presentes en los listados del citado Decreto son ampliamente utilizadas en los procesos de química sintética y por lo tanto, tienen grandes posibilidades de ser utilizadas en los métodos de obtención de estas NSP.

3. Efectos Farmacológicos y Otros

3.1. Farmacología

Los efectos asociados a las 5 sustancias estudiadas pueden ser descritos, de manera general, como estimulantes⁴². Esta consecuencia se relaciona con la liberación de mensajeros químicos (neurotransmisores) desde sus lugares de almacenamiento tanto en el sistema nervioso central como en el sistema nervioso periférico y conseguiría un perfil de acción similar a otras drogas estimulantes como lo son cocaína y metanfetamina⁴³.

En general, el proceso mediante el cual se producen los efectos psicoactivos asociados a estas sustancias es similar a aquel vinculado a las anfetaminas. Es decir, la estimulación de la liberación del neurotransmisor dopamina desde las terminales nerviosas⁴⁴. Parte de los efectos también se

⁴² UNODC. Synthetic Cathinones. Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/SubstanceGroup/Details/67b1ba69-1253-4ae9-bd93-fed1ae8e6802>

⁴³ EMCDDA. Injection of synthetic cathinones. Disponible: http://www.emcdda.europa.eu/topics/pods/synthetic-cathinones-injection_en#panel2

⁴⁴ WHO. (2004). Psychopharmacology of Dependence for Different Drug Classes. En: Neuroscience of psychoactive substance use and dependence. Disponible en: http://www.who.int/substance_abuse/publications/en/Neuroscience.pdf

deben a la inhibición en la recaptación de las catecolaminas y la interacción directa con los receptores vinculados⁴⁵. Sus efectos tardarían en aparecer entre 30-45 minutos luego de su consumo y entre 1 a 3 horas en ser reconocidos por el consumidor⁴⁶.

Los efectos indicados se verían principalmente en catinonas sintéticas que no poseen sustituciones químicas en el anillo aromático (zona A), siendo un ejemplo de esto la NSP etilhexedrona (figura N°7)⁴⁷. Por contraparte, si las sustancias poseen modificaciones en la zona del anillo aromático los efectos pueden ir variando en potencia e incluso mezclarse con otros del tipo entactógeno, estableciendo así similitudes con la sustancia ilícita MDMA (éxtasis)⁴⁸.

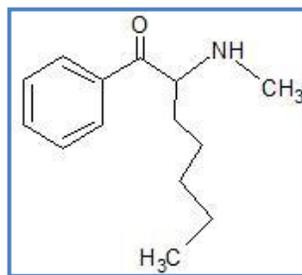


Figura N°7. Estructura molecular etilhexedrona

En cuanto al mecanismo de acción particular de cada una de las sustancias, estos aún no han sido estudiados profusamente por la comunidad científica y por lo mismo, no se describen aquí con gran detalle. Con todo, existen algunas publicaciones que entregan antecedentes sobre estos aspectos. Por ejemplo, basados en el perfil de acción farmacológico la NSP mefedrona, es posible proponer que mexedrona actuará inhibiendo la recaptación de dopamina y serotonina de manera dosis-dependiente y que también presentará afinidad por los transportadores y receptores de membrana de serotonina y dopamina (p.ej. receptores 5-HT₂ y D₂). Esto se traducirá en efectos simpaticomiméticos similares a los de las anfetaminas^{49,50}.

Adicionalmente, durante la realización de este informe, en particular durante diciembre de 2017, otra NSP de la familia de las catinonas sintéticas fue incautada en nuestro país. Específicamente, nos referimos a la 3-fluoroetcatinona o (3-FEC). Esta sustancia similar a la NSP fluorometcatinona, una de las catinonas sintéticas incluidas en el Decreto Supremo N°867 por el trabajo de la Mesa Nacional de NSP el año 2015. Adicionalmente, posee un isómero posicional, 4-fluoroetcatinona, que ha sido más frecuentemente identificado alrededor del mundo⁵¹.

⁴⁵ WHO. (2004). Psychopharmacology of Dependence for Different Drug Classes. En: Neuroscience of psychoactive substance use and dependence. Disponible en: http://www.who.int/substance_abuse/publications/en/Neuroscience.pdf

⁴⁶ Dasgupta A. Designer drugs including bath salts and spices. En: Dasgupta A. (Ed.) Alcohol, Drugs, Genes and the Clinical Laboratory. Academic Press: 2016. PP: 53-73

⁴⁷ UNODC. Synthetic Cathinones. Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/SubstanceGroup/Details/67b1ba69-1253-4ae9-bd93-fed1ae8e6802>

⁴⁸ UNODC. (2016). Effect groups of NPS. Disponible en: https://www.unodc.org/documents/scientific/NPS_poster_2016_EN_LORES.pdf

⁴⁹ Z. Qian et. al. (2017). Identification and analytical characterization of four synthetic cathinone derivatives iso-4-BMC, β-TH-naphyrone, mexedrone, and 4-MDMC. Drug testing and analysis. vol. 9, n°. 2, pp: 274–281.

⁵⁰ L. Roberts et. al. (2017). 11 Analytically Confirmed Cases of Mexedrone Use Among Polydrug Users. Clinical Toxicology. vol. 55, n° 3, pp: 181–186.

⁵¹ (UNODC). Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>.

La NSP 3-FEC, corresponde a una catinona que se encuentra sustituida en el anillo aromático o sección N°1 de la clasificación expuesta en el ítem 2.1 del presente informe. De acuerdo ello, se espera que la sustancia presente un tipo de efectos que sea una mixtura entre estimulantes y entactógenos⁵². La inclusión de un grupo flúor en aquella área, generaría una NSP de gran potencia, debido a una mayor capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica⁵³.

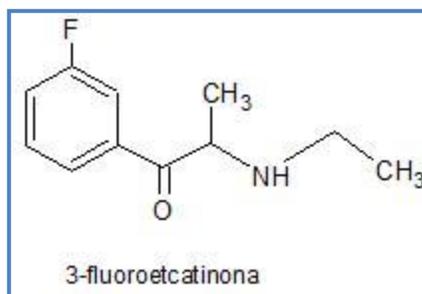


Figura N°8. Estructura molecular 3-fluoroetcatinona

3.2. Efectos terapéuticos

En la actualidad, las catinonas sintéticas mencionadas en el presente reporte no mantienen ninguna aplicación terapéutica reconocida. Sin embargo, existen otras sustancias que se encuentran relacionadas estructuralmente y que si se emplean con fines médicos. Por ejemplo, el caso de Bupropión, una sustancia estudiada por esta Mesa el año 2015 y que mantiene registro sanitario en nuestro país para su uso como antidepresivo⁵⁴. Sin embargo, cabe recordar que luego de su análisis el año 2015 la sustancia fue incorporada al listado 2 del Decreto Supremo N° 867.

3.3. Efectos recreativos buscados

Los efectos más comúnmente asociados al consumo de estas sustancias son la euforia y el aumento en los estados de alerta⁵⁵. También se ha propuesto que debido a sus efectos estas sustancias se han convertido en sustitutos no regulados de otras drogas como lo cocaína, metanfetamina e incluso, el éxtasis (MDMA)⁵⁶. En el mismo orden de ideas, también se apreciaría en sus consumidores: aumento de las ganas de hablar, empatía, disminución del apetito y aumento del deseo sexual⁵⁷.

⁵² Glennon R.A., Dukat M. (2016) Structure-Activity Relationships of Synthetic Cathinones. En: Baumann M., Glennon R., Wiley J. (eds) Neuropharmacology of New Psychoactive Substances (NPS). Current Topics in Behavioral Neurosciences, vol 32. Springer.

⁵³ Bank, M. et al (2014). Synthetic Cathinones and amphetamine analogues: What's the rave about? The Journal of emergency medicine. vol.46, n°5, pp:632-642

⁵⁴ ISPCH. Sistema de consulta de productos registrados. Disponible en: <http://registrosanitario.ispch.gob.cl/>

⁵⁵ WHO. (2004). Psychopharmacology of Dependence for Different Drug Classes. En: Neuroscience of psychoactive substance use and dependence. Disponible en: http://www.who.int/substance_abuse/publications/en/Neuroscience.pdf

⁵⁶ German. Cl., Fleckenstein AE., Hanson GR. (2014). Bath salts and synthetic cathinones: An emerging designer drug phenomenon. Life Sciences. Vol.97, n°1, pp: 2-8

⁵⁷ Ashrafioun L. et. al. (2016). Patterns of Use, Acute Subjective Experiences, and Motivations for Using Synthetic Cathinones ("Bath Salts") in Recreational Users. Journal of psychoactive drugs. vol.48, n°5, pp: 336-343.

3.4. Efectos adversos y tóxicos identificados

De manera concordante con los efectos descritos previamente, los principales efectos no deseados se presentan en el sistema cardiovascular del usuario, haciéndose también presente otros relacionados a los sentidos. Por ejemplo, un estudio conducido por Weinstein *et. al.* (2017), señala que los efectos detectados en pacientes de centros de urgencia de Texas, luego de que consumieran catinonas sintéticas fueron principalmente: taquicardia, hipertensión, alucinaciones y confusión⁵⁸. Adicionalmente, Ashrafioun *et. al.* (2016), reportó los resultados de una consulta realizada a 104 usuarios de catinonas sintéticas, destacando que la mayoría de los consumidores describió una mixtura de efectos positivos y negativos. Dentro de ellos se destacan aumento de energía, aumento de latidos, rápidos pensamientos, insomnio, euforia, golpes de calor y tensión muscular⁵⁹.

Ahora, particularmente para el caso de mexedrona, un trabajo observacional permitió caracterizar su consumo (así como de otras sustancias) en pacientes ingresados al Hospital de Birmingham en el Reino Unido⁶⁰. Los resultados sugieren que mexedrona habitualmente se ingiere y fuma sin que los usuarios sean conscientes de lo que están consumiendo y que las características predominantes de intoxicación fueron agitación y taquicardia. Sin embargo, se debe mencionar que en muchas de las situaciones se trataba de un policonsumo junto a otras sustancias⁶¹.

Otro ejemplo lo representa la NSP efilona, la que al igual que las restantes catinonas, no existe una gran cantidad de información sobre su actuar específico. Sin embargo, si han sido publicados reportes en la literatura que relacionan su consumo con casos de muerte. Por ejemplo, Thirakul *et. al.* (2017) describen el caso de un hombre llevado por policías al área de urgencia de un hospital local en los Estados Unidos. Durante los estudios conducidos en el paciente, este presentaba elevada concentración de troponinas (marcadores de infarto cardiaco), rbdomiolisis, hipoglicemia, daño renal, daño hepático, deficiencia respiratoria y finalmente (luego del tratamiento) paro cardiaco. En base a los análisis *post-mortem* el equipo médico concluyó que la muerte fue producto de una intoxicación con efilona⁶².

3.5. Prevalencia de consumo

Por lo general, las catinonas sintéticas son sustancias que han aparecido recientemente en el mercado de drogas recreativas y sobre las cuales se han publicado pocos estudios epidemiológicos formales. Por lo mismo, se empleará otra sustancia (quizás la más reconocida) mefedrona como ejemplo para revisar el consumo de este tipo de sustancias en el Reino Unido⁶³.

⁵⁸ Weinstein, A. (2017). Synthetic Cathinone and Cannabinoid Designer Drugs Pose a Major Risk for Public Health. *Frontiers in psychiatry*. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5572353/>

⁵⁹ Ashrafioun L. *et. al.* (2016). Patterns of Use, Acute Subjective Experiences, and Motivations for Using Synthetic Cathinones ("Bath Salts") in Recreational Users.

⁶⁰ Liam, R. *et. al.* (2017). 11 analytically confirmed cases of mexedrone use among polydrug users. *Clinical Toxicology*. vol.55, n°3, pp:181-186

⁶¹ Idem.

⁶² Thirakul, P. *et. al.* (2017). Clinical Presentation, Autopsy Results and Toxicology Findings in an Acute N-Ethylpentylone Fatality. *Journal of analytical toxicology*.vol.41, n°4, pp: 342-346.

⁶³ EMCDDA. Synthetic cathinones drug profile. Disponible en: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/synthetic-cathinones>

En una encuesta en línea realizada en el Reino Unido a fines de 2010 a través de una revista de música, la mefedrona había sido la cuarta droga más utilizada en el último año (después del cannabis, el éxtasis y la cocaína). El 61% de los encuestados la había consumido durante ese periodo de tiempo⁶⁴.

Hasta antes de la introducción de las medidas de control en el Reino Unido en abril de 2010, mefedrona y otras catinonas sintéticas eran de fácil acceso ya sea en proveedores de Internet o puntos de venta. Datos proporcionados por el Observatorio Europeo de Drogodependencia y Toxicomanías, sobre la disponibilidad de mefedrona en Internet en Marzo de 2010, mostró que al menos 77 sitios web vendían y enviaban la sustancia a usuarios de la Unión Europea. En Julio de 2011, se identificaron 18 sitios web que afirmaban vender mefedrona⁶⁵. En otras palabras, analizando la oferta de la sustancia, se podría proponer un elevado interés entre los consumidores de este tipo de sustancias.

En relación con la prevalencia nacional, el Décimo Primer Estudio Nacional de Drogas en Población General de Chile del 2014, incorpora la pregunta por consumo de mefedrona, metilona o sales de baño. Según la información entregada por SENDA, no hay casos de consumo de estas sustancias durante el año 2014 en nuestro país⁶⁶.

3.6. Similitud con otras sustancias controladas

Las catinonas sintéticas estudiadas presentan efectos estimulantes, e incluso entactógenos, que las hacen similares a drogas clásicas controladas, tanto nacional como internacionalmente, como lo son el clorhidrato de cocaína, el MDMA, anfetamina y metanfetamina. Adicionalmente, corresponden a la misma familia de NSP incluidas el año 2016 al Decreto Supremo N° 867 (mediante el Decreto N° 1524). Ejemplos de estas son: butilona, mefedrona, fluorometcatinona y MDPV. Es la semejanza con sustancias actualmente controladas y la presencia en graves casos de efectos adversos derivados de su consumo lo que determina que las catinonas sintéticas propuestas en este reporte, validan su análisis para determinar si deben o no someterse a control.

4. **Estatus Normativo**

4.1 Regulación Internacional

4.1.1 Efilona

En Suecia, con fecha 01 de agosto de 2016, se modificó la Ordenanza (1999:58) relativa a la prohibición de determinados productos perjudiciales para la salud, agregándose la catinona sintética denominada efilona, entre otras sustancias, quedando así regulada dentro de los productos perjudiciales para la salud de conformidad con la Ley (1999:42). Esta clasificación implica, que no se puede importar ni estar en posesión de dichas sustancias sin un permiso especial de la Agencia de Salud Pública de Suecia.

⁶⁴ EMCDDA. Synthetic cathinones drug profile.

⁶⁵ Idem.

⁶⁶ Servicio Nacional para la prevención y rehabilitación del consumo de Drogas y Alcohol (SENDA). 2015. Décimo primer estudio nacional de drogas en Población General de Chile 2014. Disponible en: http://www.senda.gob.cl/media/estudios/PG/2014_EstudioDrogas_Poblacion_General.pdf

La referida modificación fue propuesta con urgencia dado que la mayor parte de las incautaciones llevadas a cabo en Suecia corresponden a catinonas y cannabinoides sintéticos. Éstos son los dos grupos más importantes de nuevas sustancias psicoactivas que se han notificado al sistema de alerta temprana de la Unión Europea y estarán vigilados por el Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (OEDT)⁶⁷. En Brasil, esta sustancia se encuentra controlada en Lista F2 de Sustancias Psicotrópicas⁶⁸.

4.1.2 N-Etilhexedrona

La N-etilhexedrona también conocida como hexen, al igual que la efilona, se encuentra controlada en Brasil, donde ha sido incluida en Lista F2 de Sustancias Psicotrópicas. Asimismo, posee el mismo control en Suecia, referido en el acápite anterior.

4.1.3 4-Bromometcatinona o Brefedrona

Al igual que las sustancias anteriores, también está controlada en Brasil, mediante su incorporación en la Lista F2 de sustancias psicotrópicas⁶⁹.

4.1.4 Mexedrona

En Letonia se encuentra incluida en la Ley sobre el procedimiento de entrada en vigor y aplicación de la ley penal y el Reglamento nº 847 del Consejo de Ministros sobre el control de estupefacientes, sustancias psicoactivas y precursores, de 8 de noviembre de 2005. La incorporación de la mexedrona obedeció que se trata de una nueva sustancia psicoactiva que pone en peligro la salud y seguridad pública, y que ya estaba sujeta a una prohibición temporal en virtud de la Ley sobre el procedimiento para la manipulación legal de estupefacientes y sustancias psicotrópicas y medicamentos⁷⁰.

4.1.5 3-Fluoroetcatinona (3-FEC)

No fue posible identificar países donde la sustancia sea controlada de manera específica. Si estaría regulada en países con legislaciones genéricas para este tipo de sustancias, como, por ejemplo: el Reino Unido⁷¹.

⁶⁷European Commission (EU). GROWTH. Internal Market, Industry, Entrepreneurship and SMEs: Disponible en: <http://ec.europa.eu/growth/toolsdatabases/tris/es/search/?trisaction=search.detail&year=2016&num=32>

⁶⁸Just Brasil. Página 170 da Secao 1 do Diario Oficial da Uniao (DOU) de 17 de Agosto de 2017. Disponible: https://www.jusbrasil.com.br/diarios/157112495/dou-secao-1-17-08-2017-pg-170?ref=next_button

⁶⁹Just Brasil. Página 170 da Secao 1 do Diario Oficial da Uniao (DOU) de 17 de Agosto de 2017. Disponible: https://www.jusbrasil.com.br/diarios/157112495/dou-secao-1-17-08-2017-pg-170?ref=next_button

⁷⁰European Commission (EU). GROWTH. Internal Market, Industry, Entrepreneurship and SMEs: Disponible en: <http://ec.europa.eu/growth/toolsdatabases/tris/es/search/?trisaction=search.detail&year=2016&num=32>

⁷¹Gov. UK. Psychoactive Substances Act 2016. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/collections/psychoactive-substances-bill-2015>

4.2 Chile

4.2.1 Control Penal

En nuestro país, las sustancias anteriormente pormenorizadas carecen de control en la Ley de Drogas N°20.000, por no encontrarse listadas en su Reglamento, Decreto Supremo N°867, de 2008.

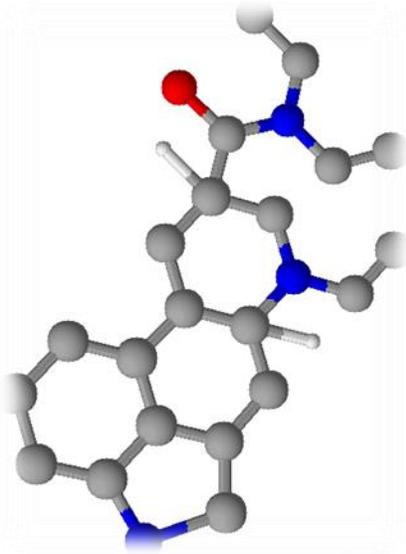
4.2.2 Control Administrativo

De igual forma, ninguna de las sustancias en estudio figuran en los listados sanitarios de nuestro país: Reglamento de Estupefacientes N°404, y Reglamento de Productos Sicotrópicos N°405, ambos de fecha 20 de febrero de 1984.

5. Recomendación

Por los antecedentes y análisis contenidos en el presente informe, este grupo de expertos recomienda incluir en la lista de sustancias controladas del artículo 1° del Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior y Seguridad Pública, las siguientes nuevas sustancias psicoactivas:

1. N-Etilhexedrona
2. Efilona
3. 4-Bromometcatinona
4. Mexedrona
5. 3-Fluoroetcatinona



INFORME N°2: OTRAS SUSTANCIAS Y TRIPTAMINAS

AL-LAD, ETH-LAD, 1P-LSD, 1M-LSD y Acetilpsilocina

OTRAS SUSTANCIAS Y TRIPTAMINAS (ALUCINOGENAS)

AL-LAD, ETH-LAD, 1P-LSD, 1M-LSD y acetilpsilocina

EJEMPLOS DE NOMBRES COMERCIALES: FOXY, ALADIN, LIZ

3

Familias de NSP son reconocidas como productoras de efectos alucinógenos/psicodélicos

Triptaminas
Otras sustancias
(derivados del LSD)
Feniletilaminas

16%

De las NSP alrededor del mundo presentarían efectos alucinógenos. Solo serían superadas por aquellas con efectos estimulantes (36%) y cannabinomiméticos (33%)

2

Son las principales formas físicas en las que se estarían comercializando . Estampillas y comprimidos. Pueden ser comercializados imitando ser LSD.



Principales efectos adversos y tóxicos

Desconexión con la realidad, ansiedad, paranoia, sudoración extrema, delirios, hipertensión y aumento de la temperatura corporal

Acciones suicidas, psicosis, convulsiones, insuficiencia respiratoria y coma

Grupo de NSP: Otras Sustancias y Triptaminas

NSP estudiadas: AL-LAD, ETH-LAD, 1P-LSD, 1M-LSD y Acetilpsilocina

1. Antecedentes

1.1. Alcance del informe

Durante los últimos años, varios países de la región (entre ellos Chile) han reportado un incremento en la incautación de sustancias sintéticas alucinógenas en sus territorios⁷². Dentro de las drogas a las que se hace referencia, se encuentran los NBOMEs, compuestos químicos considerados “Nuevas Sustancias Psicoactivas (NSP)” a pesar que algunos de ellos ya se encuentran controlados internacional y nacionalmente⁷³. Sin embargo, la presencia de nuevas drogas alucinógenas en nuestro país no solo se relacionan con los NBOMEs, sino que también, se han identificado nuevos derivados del LSD (dietilamina del ácido lisérgico) y triptaminas intentando ser ingresados al país.

Específicamente, el siguiente reporte tratará sobre los derivados sintéticos alucinógenos: AL-LAD, ETH-LAD, 1P-LSD, 1M-LSD y acetilpsilocina. Todas estas sustancias han sido incautadas en nuestro país y posteriormente confirmadas por el Instituto de Salud Pública de Chile⁷⁴. En base a lo anterior, este informe será de particular importancia debido a la predilección que se estaría dando en Chile por este tipo de sustancias⁷⁵.

Sin perjuicio de lo anterior, el presente análisis podrá incluir otras NSP que estén relacionadas, tanto por sus efectos y/o configuración molecular, a las sustancias previamente señaladas.

1.2 Introducción

1.2.1 Aparición de la sustancia

Una droga psicodélica o alucinógena corresponde a aquella que, posterior a su consumo, producen estados de distorsión de los sentidos, modificando la forma de percibir el medio ambiente y generando alucinaciones (p. ej. visuales y auditivas)⁷⁶. Los términos “psicodélica” o alucinógena habrían sido popularizados durante la década de los 60 a partir de las experiencias del Psiquiatra Timothy Leary, con ácido lisérgico (LSD)^{77, 78}.

Las sustancias aquí estudiadas, no son completamente nuevas. Por ejemplo, los métodos descritos para obtener AL-LAD fueron explicados primeramente en el año 1976 por Niwaguchi et. al. y

⁷² United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). World Drug Report 2017. Disponible en: <http://www.unodc.org/wdr2017/>

⁷³ Idem.

⁷⁴ Instituto de Salud Pública de Chile (ISPCH). “Mesa que detecta nuevas drogas sintéticas ha ingresado 125 sustancias al listado de la Ley 20.000 entre el 2014 a la fecha”. Disponible en: <http://www.ispch.cl/noticia/24904>

⁷⁵ United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). World Drug Report 2017.

⁷⁶ UNODC. Terminology and information on drugs (Third Edition). Disponible en: https://www.unodc.org/documents/scientific/Terminology_and_Information_on_Drugs-3rd_edition.pdf

⁷⁷ Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación Del Consumo de Drogas y Alcohol (SENDA). Glosario de Términos. Disponible en: http://www.senda.gob.cl/?page_id=1376

⁷⁸ Encyclopedia Britannica. Psychedelic Drug. Disponible en: <https://global.britannica.com/topic/psychedelic-drug>

posteriormente, también publicados por Andrew Hoffman y David Nichols (1984) como parte de una serie de investigaciones sobre análogos de LSD (p. ej. ETH – LAD y PRO-LAD)^{79, 80}. Posteriormente, este tipo de publicaciones continuaron con el trabajo del matrimonio Shulgin (Ann y Alexander) en el libro “TIHKAL - THE CONTINUATION”⁸¹.

Específicamente, para las sustancias aquí analizadas, los reportes al sistema de alerta temprana de UNODC comenzaron en los siguientes años:

NPS	Primer reporte – Programa Global Smart
AL-LAD	2013
ETH-LAD	2016
1P-LSD	2015
Acetilpsilocina	2009

Tabla N° 1 Información sobre la aparición de las NSP, obtenida a través del Programa Global Smart (UNODC)

De las NSP estudiadas, aquella notificada más recientemente corresponde a ETH-LAD, la cual se informó por primera vez el año 2016. Por su parte, 1M-LSD no ha sido notificada a UNODC. De las restantes sustancias la más “resiliente” parece ser acetilpsilocina (también conocida como 4-Aco-DMT y O-acetilpsilocina), la que coincidentemente corresponde a la única que no es un derivado de LSD, sino una triptamina simple. Esto permite sugerir que este tipo de sustancias alucinógenas han permanecido en el mercado por más tiempo.

1.2.2. Panorama Internacional

El grupo de drogas estudiadas, han sido identificadas desde varios sectores del mundo. Por ejemplo, la NSP AL-LAD fue reportada, según información de la UNODC, a través del Sistema de Alerta Temprana (Early Warning Advisory) de Nuevas Sustancias Psicoactivas (NPS) por primera vez en el año 2013 en Finlandia. Por su parte, la NSP ETH-LAD se reportó por primera vez en el año 2016 tanto en Croacia y Francia⁸². En el caso de 1P-LSD, esta ha sido informada entre los años 2015 y 2016, principalmente en Europa y excepcionalmente en Japón. Finalmente, para el caso de acetilpsilocina, esta aparece mencionada en los registros de UNODC como 4-Aco-DMT y fue notificada por primera vez tanto en América como Europa el 2009 (Estados Unidos, Canadá y Finlandia, respectivamente)⁸³.

Empleando la información proporcionada por UNODC, es posible indicar los países desde donde se han notificado el mayor número de veces las NSP estudiadas:

⁷⁹ Ishii H. et. al. (1979). Studies on lysergic acid diethylamide and related compounds. VII. Microbial transformation of lysergic acid diethylamide and related compounds. Chemical and Pharmaceutical Bulletin. vol.27,n°7, pp:1570-1575

⁸⁰ Hoffman, AJ. Y Nichols, DE. (1985). Synthesis and LSD-like discriminative stimulus properties in a series of N(6)-alkyl norlysergic acid N,N-diethylamide derivatives. Journal of Medicinal Chemistry. vol.28, n°9, pp: 1252-1255.

⁸¹ Shulgin, A. y Shulgin A. Tryptamines i Have Known And Loved: The Chemistry Continues.

⁸² UNODC. Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>.

⁸³ Idem.

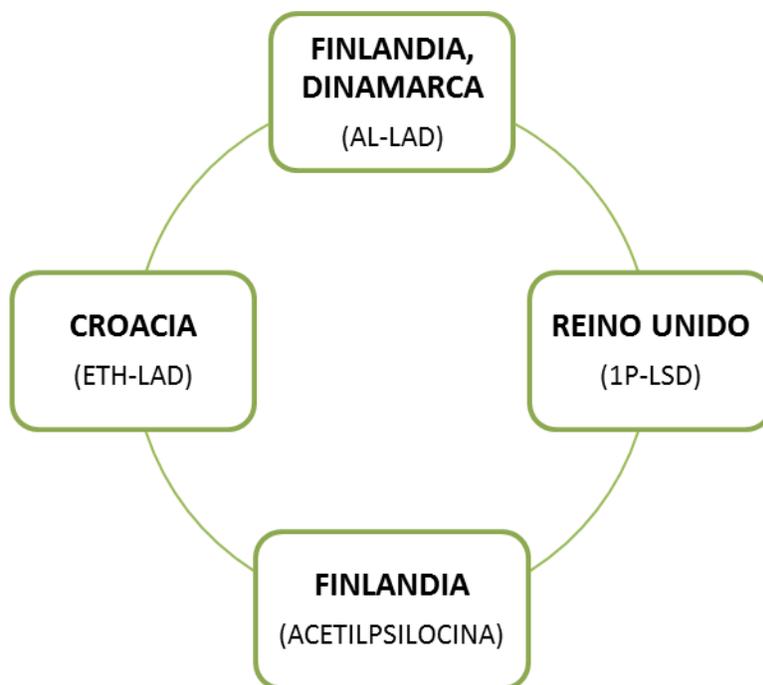


Figura N° 1 Países donde mayormente han sido incautadas las NSP estudiadas.

Con base en los datos obtenidos, se puede establecer que, en nuestra región, solo Brasil y Chile han detectado la presencia de las sustancias estudiadas. Asimismo, es necesario destacar que AL-LAD y ETH-LAD solo han sido reportadas por Chile en América del Sur.

1.2.3. Situación en Chile

Si consideramos la situación de las drogas sintéticas en nuestro país, el rol de las sustancias psicoactivas con efectos alucinógenos/psicodélicos es considerable. Es más, en este ítem, tanto LSD como NBOMes comúnmente figuran dentro de las 3 sustancias sintéticas mayormente incautadas en Chile⁸⁴. La restante, corresponde a metilendioximetanfetamina (MDMA o éxtasis), la que también es reconocida como poseedora de efectos del tipo alucinógeno (aunque no son los más reconocidos)⁸⁵. Durante el 2017, el Instituto de Salud Pública confirmó la presencia en Chile de muestras de ETH-LAD, 1P-LSD, AL-LAD y 1M-LSD, todas en presentación de estampillas. En cuanto a acetilpsilocina, esta también fue confirmada por el ISP.

⁸⁴ Información entregada por Carabineros de Chile y la Policía de Investigaciones de Chile.

⁸⁵National Institute on Drug Abuse (NIH). What is MDMA. Disponible en: <https://www.drugabuse.gov/publications/research-reports/mdma-ecstasy-abuse/what-mdma>

2. Clasificación Química, Síntesis y/u Obtención

2.1. Estructura química base

La dietilamina del ácido lisérgico o LSD pertenece a un grupo de sustancias químicas clasificadas como ergolinas⁸⁶. Desde la perspectiva de su estructura química, corresponde a una indolalquilamina y su INN (international non-proprietary name) es lisérgida⁸⁷.

Las ergolinas, son consideradas triptaminas complejas⁸⁸ y han sido identificadas como uno de los 3 principales grupos de drogas capaces de inducir efectos alucinógenos en sus consumidores. A las ergolinas se suman las triptaminas (p. ej. DMT) y algunas feniletilaminas (p. ej. NBOMes) como productoras de estos efectos⁸⁹.

A saber, los compuestos aquí tratados son considerados análogos de LSD, también considerados ergolinas y, por lo tanto, las consecuencias de su consumo serán del tipo alucinógenas (Figuras N° 2 y 3). La única excepción a la clasificación química anterior, corresponde a la sustancia acetilpsilocina, la cual es una catalogada como una triptamina simple con efectos alucinógenos⁹⁰.

Adicionalmente, existen otros análogos sintéticos de LSD que mantienen similitudes estructurales y funcionales con las NSP aquí estudiadas. Esto permite sugerir que ellas presentaran un grado de equivalencia tanto en los efectos que producen como en los riesgos a los que se exponen sus consumidores. En particular, nos referimos a las NSP: PRO-LAD y LSZ (figura N°3), sustancias que desde este punto serán incluidas al presente reporte.

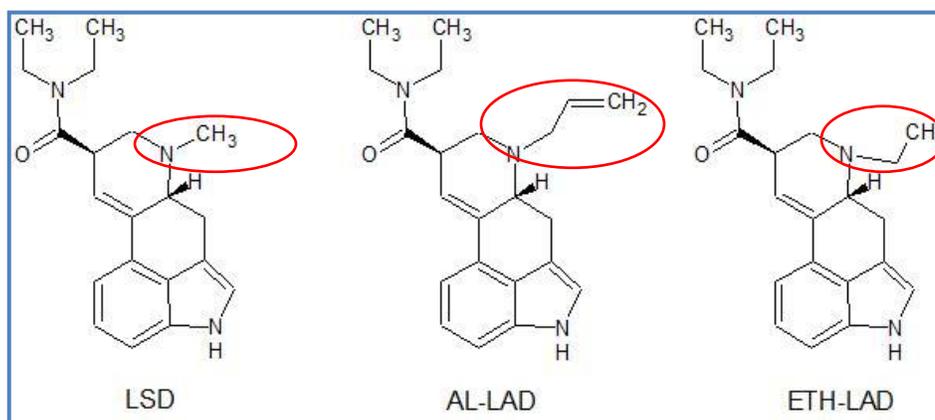


Figura N°2. Estructuras químicas del LSD y de los análogos AL-LAD y ETH-LAD. Marcado se encuentra el nitrógeno en la posición N°6 de las moleculares, lugar donde se diferencian estructuralmente.

⁸⁶ Nichols, D. (2017). Chemistry and Structure–Activity Relationships of Psychedelics En: Current topics in behavioral neurosciences. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28401524>

⁸⁷ EMCDDA. Lysergide(LSD) drug profile. Disponible en: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/lsd>.

⁸⁸ Dargan, P (Ed.) Novel Psychoactive Substances. London: Academic Press. 2013

⁸⁹ Nichols, D. (2017). Chemistry and Structure–Activity Relationships of Psychedelics

⁹⁰ Herrmann, E. et. al. (2016). Novel Drugs of Abuse. En: General Processes and Mechanisms, Prescription Medications, Caffeine and Areca, Polydrug Misuse, Emerging Addictions and Non-Drug Addictions. Disponible en: <https://jhu.pure.elsevier.com/en/publications/novel-drugs-of-abuse-cannabinoids-stimulants-and-hallucinogens>

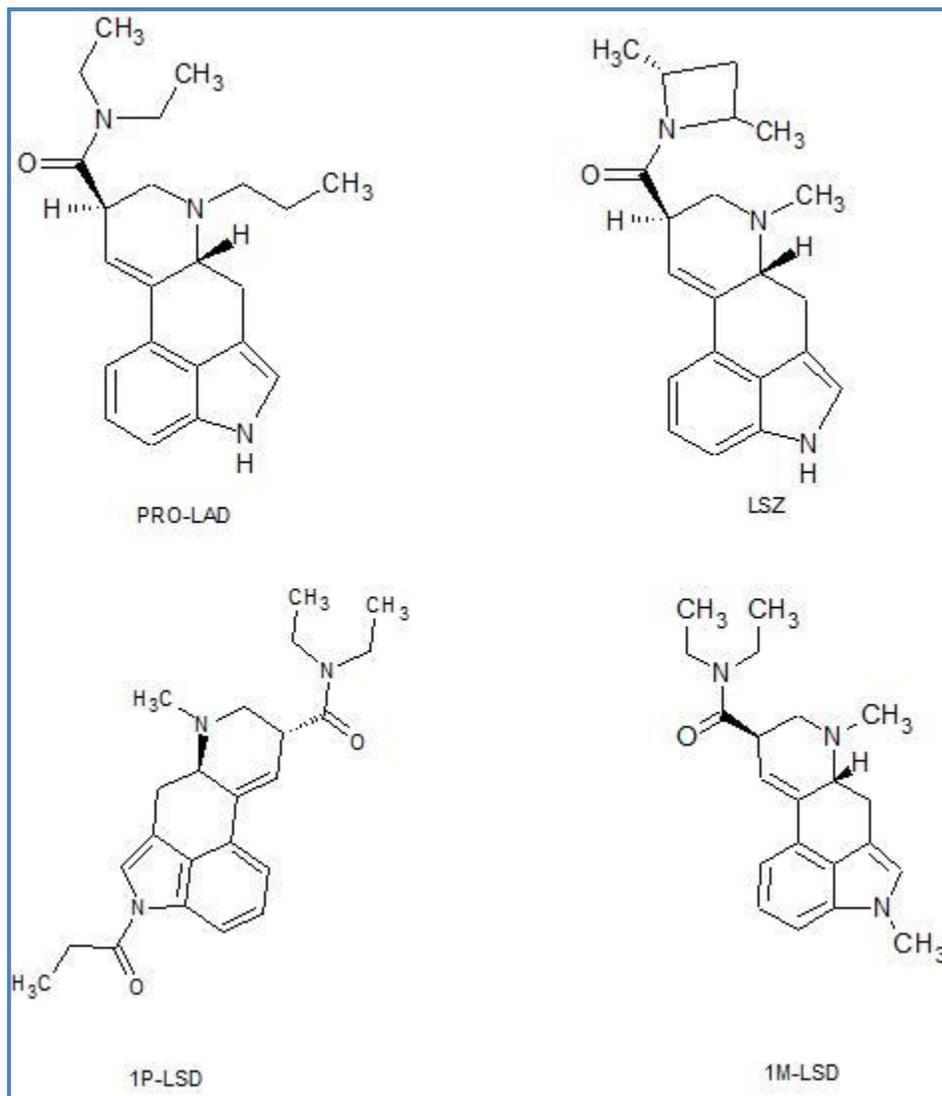


Figura N°3. Estructuras químicas de los análogos PRO-LAD, LSZ, 1P-LSD y 1M-LSD.

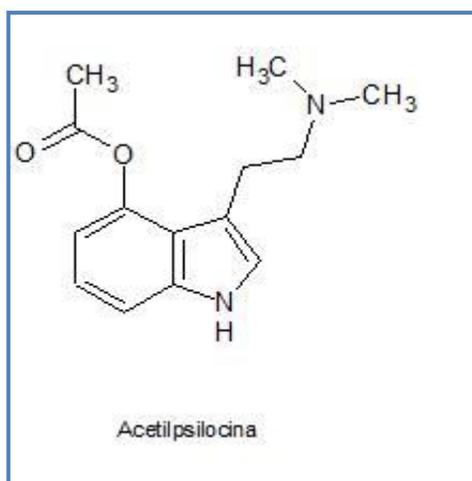


Figura N°4. Estructura química de acetilpsilocina

Haciendo referencia a la estructura química de los análogos AL-LAD, ETH-LAD, 1P-LSD, 1M-LSD, LSZ y PRO-LAD, se debe reiterar su similitud con aquella del LSD y que estos solo presentan variaciones sobre este esqueleto central. Parte de estas variaciones se encuentran en el nitrógeno de la posición N°6 del anillo tetracíclico (p.ej. AL-LAD, ETH-LAD y PRO-LAD), mientras que otras se ubican en nitrógeno de la función indol (1P-LSD y 1M-LSD) y en la dietilamina que surge del carbono N°8 de la estructura cíclica (LSZ)⁹¹. Por su parte, la acetilpsilocina, que corresponde a un análogo acetilado de psilocina (una sustancia alucinógena natural encontrada en la mayor parte de los hongos psilocibios) presenta su variación en la posición N°4 de la estructura molecular como producto de una acetilación⁹².

Parte de la relación entre la estructura química y actividad farmacológica de estas NSP ha sido descrita por David E. Nichols (2017)⁹³. Por ejemplo, se ha propuesto que la alta potencia del LSD como sustancia alucinógena depende de la dietilamina que se encuentra en el carbono N° 8 de su molécula y que variaciones en esta zona pueden aumentar (o disminuir) sus efectos. Esto ocurre en el caso de la NSP LSZ. Asimismo, otro rasgo determinante para la ocurrencia de los efectos psicodélicos sería el doble enlace que se encuentra entre los carbonos 8 y 9 de la estructura. Ninguna de las sustancias estudiadas presenta una modificación en esta sección, por lo que se espera que sus efectos no difieran de aquellos del LSD⁹⁴.

Como se puede identificar en los análogos estudiados, el mayor número de modificaciones se presenta en el nitrógeno de la posición N°6 de esta molécula. Específicamente, la inclusión de otros grupos alquilo en esta posición llevaría a la consecución de sustancias de mayor (o igual) potencia que el LSD. Esto, por ejemplo, ocurre con la modificación que presenta AL-LAD, donde el intercambio entre un grupo metilo por uno alilo genera una NSP 2 veces más potente que LSD⁹⁵. Asimismo, esto se repetiría al incluir un grupo etilo en la posición N°6 dando como resultado la droga ETH-LAD, la que presentaría una potencia de 1,6 veces el LSD. Finalmente, la inclusión de un grupo propilo en el nitrógeno en posición 6 se emplea para obtener una droga con la misma potencia (y efectos) que LSD (PRO-LAD)⁹⁶.

Otra de las ubicaciones donde se han identificado modificaciones en los análogos del LSD es el nitrógeno de la posición N°8. Estas variaciones pueden llevar a cambios extremos en la potencia de los derivados obtenidos. Por ejemplo, variaciones respecto a la dietilamida presente en el LSD provocarían un descenso drástico en la potencia de las drogas generadas. Sin embargo, esta situación no se distinguiría en el derivado LSZ, que, si bien se encuentra modificado en aquella posición, sus efectos han sido estudiados y catalogados como similares a los del LSD⁹⁷.

⁹¹ Coney, LD. et. al. (2017). Genie in a blotter: A comparative study of LSD and LSD analogues' effects and user profile. Human psychopharmacology. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28517366>

⁹² Nordegren, T. The A-Z Encyclopedia of Alcohol and Drug Abuse. Brown Walker Press: Florida USA, 2002.

⁹³ Nichols, D. (2017). Chemistry and Structure–Activity Relationships of Psychedelics En: Current topics in behavioral neurosciences. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28401524>

⁹⁴ Nichols, D. (2017). Chemistry and Structure–Activity Relationships of Psychedelics En: Current topics in behavioral neurosciences. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28401524>

⁹⁵ Idem.

⁹⁶ Idem.

⁹⁷ Idem.

Los restantes derivados de LSD tratados corresponden a 1P-LSD y 1M-LSD. Estas NSP, se obtienen al incluir una sustitución del tipo propionilo y metilo en el nitrógeno de la posición N°1 de la zona indol de la molécula⁹⁸. Si bien no se ha estudiado extensamente la relación entre estructura y actividad de estos derivados se ha propuesto que actúan como prodrogas⁹⁹ del LSD, por lo que al ser consumidas, se transforman en LSD en el organismo, llevando a la obtención de los efectos conocidos para esta droga¹⁰⁰.

Finalmente, el caso acetilpsilocina es aquel que más se aleja de lo previamente descrito en relación a las modificaciones y efectos dado que no corresponde a un análogo de LSD. En cuanto a la estructura, se ha propuesto que la inclusión de las modificaciones en el núcleo central indol, conservarían los efectos psicodélicos de este tipo de moléculas¹⁰¹. Es más, se ha indicado que inclusiones de grupos químicos en las posiciones N° 4 y 5 del anillo indol, especialmente con sustituyentes O-metilados, producirán potentes agonistas de los receptores serotoninérgicos y, por lo tanto, es de esperar efectos al menos similares a aquellos de otras triptaminas actualmente controladas en la normativa chilena (p. ej. DMT)¹⁰².

Todas imágenes de estructuras químicas presentadas en este reporte fueron realizadas con el programa ACD/ChemSketch (freeware)¹⁰³.

2.2. Forma Física y posibles modos de administración

Los derivados del LSD se presentarán habitualmente en formato de estampillas por lo que su vía de administración preferente es la sublingual. Las concentraciones de estas alternativas al LSD varían entre los 60 y 150 µg. Algunos usuarios reportan que las concentraciones mayores a 300 µg tienden a generar “malos viajes”. Con respecto a acetilpsilocina, su forma de presentación más habitual es en el polvo o comprimidos, siendo las vías de administración más utilizadas la oral y por vía respiratoria, donde se obtendrían efectos más rápidos. A diferencia de los derivados del LSD las concentraciones de acetilpsilocina se encuentran en el nivel de los miligramos, reportando los usuarios como dosis normales entre los 20 y 30 mg y sobre 50 mg, dosis peligrosas.

2.3. Métodos de síntesis

Si bien se ha postulado que los procesos sintéticos de los derivados de LSD son complicados, y que esto sería una de las razones por las cuales durante bastante tiempo no se tenía conocimientos sobre estas NSP, de igual manera fue posible identificar información sobre los pasos para conseguir su síntesis¹⁰⁴. Por ejemplo, en el libro “Thikal The Continuation, Tryptamines I have known and loved: the chemistry continues” (Thikal La Continuación, Triptaminas que he conocido y amado: la química continua), Ann y Alexander Shulgin describieron la síntesis de AL-LAD y ETH-LAD, a saber:

⁹⁸ Brandt, SD. et. al. (2016). Return of the lysergamides. Part I: Analytical and behavioural characterization of 1-propionyl-d-lysergic acid diethylamide (1P-LSD). *Drug testing and analysis*. vol.8, n°9, pp: 891-902.

⁹⁹ Molécula inactiva farmacológicamente que el organismo mediante su metabolización transforma en una activa.

¹⁰⁰ Nichols D. y and Frescas S. (1999), Improvements to the Synthesis of Psilocybin and a Facile Method for Preparing the O-Acetyl Prodrug of Psilocin. Disponible en: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.690.8071&rep=rep1&type=pdf>

¹⁰¹ Tittarelli, R. et. al. (2015). Recreational Use, Analysis and Toxicity of Tryptamines. *Current neuropharmacology*. vol.13, n°1, pp: 26-46.

¹⁰² Nichols, D. (2017). *Chemistry and Structure–Activity Relationships of Psychedelics*

¹⁰³ ACD/ChemSketch (freeware), 2012. Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canada, www.acdlabs.com

¹⁰⁴ Nichols, D. (2017). *Chemistry and Structure–Activity Relationships of Psychedelics En: Current topics in behavioral neurosciences*. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28401524>

2.3.1. Síntesis de AL-LAD¹⁰⁵

Una solución de nor-LSD como precursor es tratada con DMF, carbonato de potasio y bromuro de alilo (1). Luego de retirar residuos volátiles de la reacción el precipitado se solubiliza y seca con cloroformo y sulfato de sodio anhídrido (2). El producto es solubilizado en benceno y luego cristalizado con hexano obteniéndose AL-LAD (3).

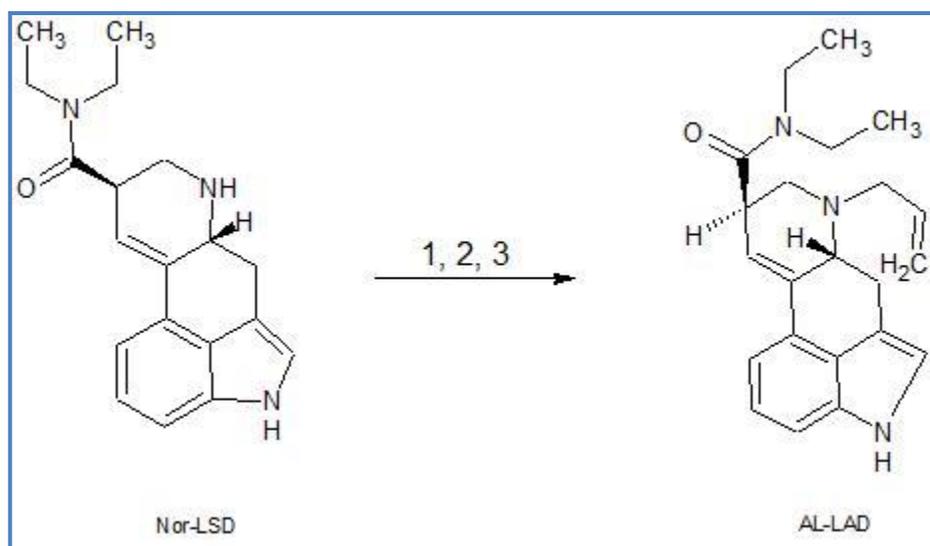


Figura N°5. Modelo de síntesis propuesto para la obtención de AL-LAD

2.3.2. Síntesis de ETH-LAD¹⁰⁶

El precursor 6-ciano-nor-LSD es tratado con ácido acético y zinc, para luego llevar la mezcla a pH ácido mediante la incorporación de amoníaco en solución o de hidróxido de amonio (1). Estos pasos (además de otros adicionales) llevan a la obtención de un intermediario el cual es calentado por 4 horas. La mezcla se deja enfriar, se agrega agua y se lleva a un pH alcalino con la adición de hidróxido de amonio (2). Luego de otras etapas se obtiene nor-LSD.

Posteriormente a una solución de nor-LSD y DMF se le agrega carbonato de potasio anhidro y yoduro de etilo. Aquello que se solidifica es solubilizado nuevamente en benceno para finalmente cristalizar el producto mediante la utilización de hexano (3).

¹⁰⁵ Shulgin, A. y Shulgin A. Tryptamines i Have Known And Loved: The Chemistry Continues.

¹⁰⁶ Idem.

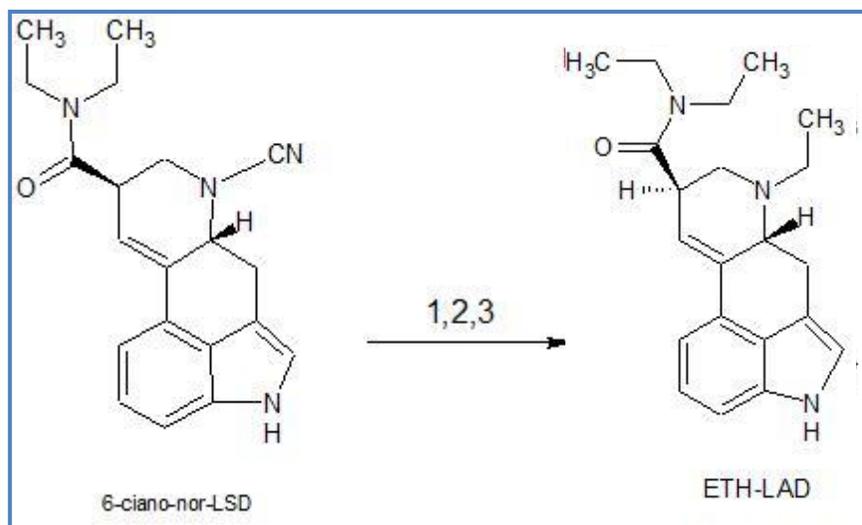


Figura N°6. Modelo de síntesis propuesto para la obtención de ETH-LAD

2.3.3. Síntesis de acetilsilocina¹⁰⁷

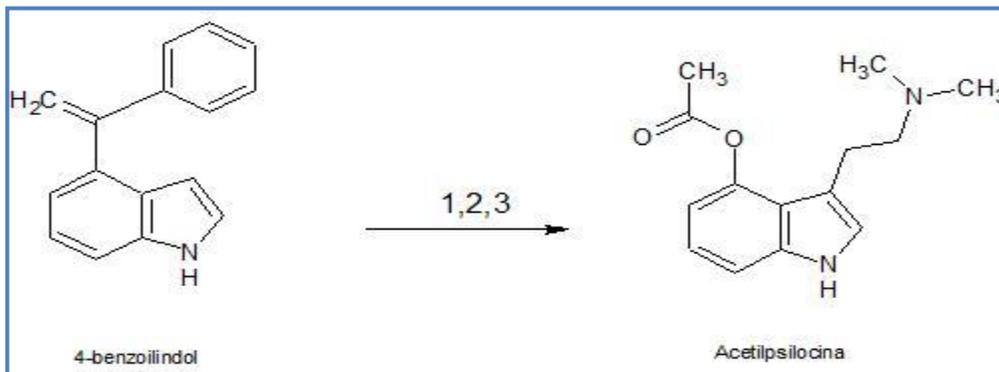


Figura N°7. Modelo de síntesis propuesto para la obtención de acetilsilocina

Por su parte, Nichols y Frescas (1999) han descrito la obtención de acetilsilocina. En ella se emplea como precursor la sustancia 4-Benzoiloxindol, la que se hace reaccionar con cloruro de oxalilo y dietilamina (1). Posteriormente, el intermediario formado es tratado con anhídrido acético, acetato de sodio en benceno con paladio en carbono Pd/C (2). Finalmente, la utilización de ácido fumárico lleva a la consecución de la sal fumarato de acetilsilosina (3).

Respecto a las restantes NSP estudiadas en el informe, no se pudo identificar material académico respecto a los métodos sintéticos de estas sustancias.

¹⁰⁷ Nichols D. y and Frescas S. (1999), Improvements to the Synthesis of Psilocybin and a Facile Method for Preparing the O-Acetyl Prodrug of Psilocin. Disponible en: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.690.8071&rep=rep1&type=pdf>

2.4. Precusores y sustancias químicas esenciales utilizadas

Dentro de los métodos sintéticos descritos en el presente reporte, es posible observar la presencia de los siguientes precursores químicos: nor-LSD (AL-LAD), 6-ciano-nor-LSD (ETH-LAD) y 4-benzoiloxindol y dietilamina. Es necesario destacar que, en el caso de los dos primeros, estos precursores corresponden a compuestos muy cercanos a una sustancia ilícita, como es el caso del LSD y, por lo tanto, deberían ser difíciles de conseguir. Por su parte, el benzoiloxindol y dietilamina corresponden a sustancias que pueden ser empleadas comúnmente en laboratorios de investigación e incluso en la industria química. Por consiguiente, podrían ser obtenidas en nuestro país.

Por otro lado, las sustancias químicas esenciales aquí identificadas son compuestos químicos de uso común y por lo mismo podrían ser fácilmente detectados en laboratorios e incluso en la industria química. Dentro las sustancias identificadas es posible mencionar: carbonato de potasio, cloroformo, sulfato de sodio anhídrido, benceno, hexano y amoníaco (solución), todas correspondiendo a compuestos químicos controlados por el Decreto N° 1.358. En el grupo de las sustancias restantes, y que no se encuentran controladas, podemos mencionar: bromuro de alilo, yoduro de etilo y ácido fumárico.

3. **Efectos Farmacológicos y Otros**

3.1. Farmacología

Los derivados del LSD, como lo son las NSP aquí estudiadas, corresponden a sustancias con potentes efectos psicodélicos debido a su actuar como agonistas de los receptores de serotonina 5-HT_{2A}¹⁰⁸. Por su parte, acetilpsilocina que es un análogo de triptaminas, también actúan sobre los receptores 5-HT del sistema serotoninérgico y por lo tanto, sus efectos también se espera sean del tipo alucinógeno¹⁰⁹.

Los efectos alucinógenos asociados a este tipo de drogas podrían explicarse, de manera general, por una disminución en la liberación de serotonina desde las neuronas del sistema serotoninérgico¹¹⁰. Adicionalmente, parte de la respuesta también estaría dada por la afectación al sistema dopaminérgico¹¹¹. Estos mecanismos de acción no solo determinarían alteraciones de la percepción sino también podrían afectar el juicio, orientación, memoria y emociones¹¹².

Dentro de las consecuencias asociadas al consumo pueden mencionarse: dilatación de pupilas, aumento del ritmo cardíaco y de la temperatura corporal. En cuanto a los efectos sensoriales, se

¹⁰⁸ Watts, V. et. al. (1995). LSD and structural analogs: pharmacological evaluation at D1 dopamine receptors. *Psychopharmacology*. vol.118, pp: 401-409

¹⁰⁹ Dargan, P (Ed.) *Novel Psychoactive Substances*. London: Academic Press. 2013

¹¹⁰ McCall, R. (1982). Neurophysiological effects of hallucinogens on serotonergic neuronal systems. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. vol.6, n°4, pp: 509-514

¹¹¹ De Gregorio, D. (2016). The hallucinogen D-lysergic diethylamide (LSD) decreases dopamine firing activity through 5-HT_{1A}, D₂ and TAAR1 receptors. *Pharmacology Research*. vol. 113, pp: 81–91.

¹¹² Chan, R. y Mendelson, J. *Hallucinogens*. En: *The Effects of Drug Abuse on the Human Nervous System*. Chan, R. y Mendelson E. (Ed.). Academic Press: 2013

percibirían formas geométricas u otros patrones de figuras, además de flashes y sinestias¹¹³. También se han detectado empatía y euforia¹¹⁴.

Si bien actualmente es escasa la información sobre los mecanismos propios por los cuales actúan las NSP estudiadas en el organismo, si es posible indicar ciertos aspectos intrínsecos de su consumo. Por ejemplo: debido a la mínima variación estructural respecto al LSD, los efectos producidos se reconocen como sutilmente diferentes, así los usuarios reportan efectos de menor duración si se comparan con aquellos del LSD, esto a pesar que las evaluaciones científicas indican que corresponden a sustancias de mayor potencia que el LSD¹¹⁵. Esta situación sugiere un riesgo adicional en los consumidores, quienes pueden buscar, mediante la reiteración del consumo, conseguir la misma duración de efectos que el LSD y exponerse más fácilmente a sobredosis, como ocurre con otras NSP ^{116, 117,118}. En el mismo orden de ideas, se ha propuesto que, al aumentar las dosis, los efectos también se incrementan considerablemente¹¹⁹.

Considerando la información recolectada, tanto ETH-LAD como AL-LAD corresponderían a los análogos de LSD estudiados más potentes. Por ejemplo, ambas sustancias pueden producir alteraciones visuales y auditivas a dosis bajas cuando se comparan con otros compuestos sintéticos psicodélicos. Los usuarios han reportado que éstos derivados producen las mayores cantidades de efectos adversos, tales como: náuseas severas, aumento de la temperatura corporal y molestias generalizadas^{120,121}.

Por su parte, tanto PRO-LAD y LSZ corresponderían a sustancias más potentes que el LSD, mientras que 1M-LSD y 1P-LSD son consideradas al menos tan potentes como la sustancia patrón¹²².

El inicio de los efectos sería variable entre las sustancias, por ejemplo para el caso de LSZ este se daría entre 90 y 120 minutos luego de su consumo. Para el caso de 1P-LSD, el tiempo sería cercano a los 60 minutos. Sus efectos podrían durar entre 10 y 24 horas, respectivamente¹²³.

El caso de acetilpsilocina, esta sustancia sería metabolizada en el organismo a psilocina. De esta forma, la NSP funcionaría como una prodroga¹²⁴ de aquella triptamina natural que puede encontrarse en variados hongos alucinógenos (psilocibes) alrededor del mundo. La droga, luego de ser metabolizada podría generar efectos entre 3 y 6 horas¹²⁵.

En este punto es necesario mencionar que durante la realización de este informe, 3 NSP del tipo alucinógenas, fueron incautadas en nuestro país. Estas sustancias corresponden a derivados simples de triptaminas al igual que acetilpsilocina. En particular nos estamos refiriendo a las

¹¹³ EMCDDA. Lysergide(LSD) drug profile. Disponible en: <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/lsd>.

¹¹⁴ Beharry, S. y Gibbons, S. (2016). An overview of Emerging and New Psychoactive Substances in the United Kingdom. *Forensic science international*.vol.267, pp:25-34.

¹¹⁵ Nichols, D. (2017). Chemistry and Structure–Activity Relationships of Psychedelics En: *Current topics in behavioral neurosciences*. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28401524>

¹¹⁶ Blacker, KH. et. al. (1968). Chronic users of LSD: the "acidheads". *The American journal of psychiatry*. vol.125, n°3, pp: 97-107

¹¹⁷ Golembiowska, K. et. al. (2016). Effect of Some Psychoactive Drugs Used as 'Legal Highs' on Brain Neurotransmitters. *Neurotoxicity research*. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4786600/>

¹¹⁸ EMCDDA. (2017). High-risk drug use and new psychoactive substances. Disponible en: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/4540/TD0217575ENN.pdf_en

¹¹⁹ Brandt SD. et. al. (2017). Return of the lysergamides. Part III : Analytical characterization of N 6 -ethyl-6-norlysergic acid diethylamide (ETH-LAD) and 1-propionyl ETH- LAD (1P – ETH-LAD). *Drug testing and analysis*. vol.9, n°10, pp:1641-1649

¹²⁰ Brandt SD. et. al. (2016). Return of the lysergamides. Part II: Analytical and behavioural characterization of N6-allyl-6-norlysergic acid diethylamide (AL-LAD) and (2'S,4'S)-lysergic acid 2,4-dimethylazetidide (LSZ). *Drug testing and analysis*. vol.9, n°1, pp:38-50.

¹²¹ Brandt SD. et. al.(2017). Return of the lysergamides. Part III : Analytical characterization of N 6 -ethyl-6-norlysergic acid diethylamide (ETH-LAD) and 1-propionyl ETH- LAD (1P – ETH-LAD).

¹²² Beharry, S. y Gibbons, S. (2016). An overview of Emerging and New Psychoactive Substances in the United Kingdom. *Forensic science international*.vol.267, pp: 25-34.

¹²³ Idem.

¹²⁴ Compuestos inactivos farmacológicamente que al ser metabolizados en el organismo pueden generar una sustancia farmacológicamente activa (WHO).

¹²⁵ Passie, T. et. al. (2002). The pharmacology of psilocybin. *Addiction biology*. vol.7, n°4, pp: 357-364.

sustancias 4-OH-DET, 4-OH-MET, 4-OH-Mipt. A estas se sumará 5-Meo-DIPT, la cual cuenta con una estructura análoga a 5-MeO-MIPT, una sustancia que actualmente se encuentra bajo control en el Decreto Supremo N°867.

Estas sustancias, al igual que acetilsilocina, no corresponden al grupo de “otras sustancias” sino que a la clasificación triptaminas, pero debido a que ambos grupos de sustancias apuntan a la generación de efectos alucinógenos, desde este punto en adelante serán consideradas en el presente reporte.

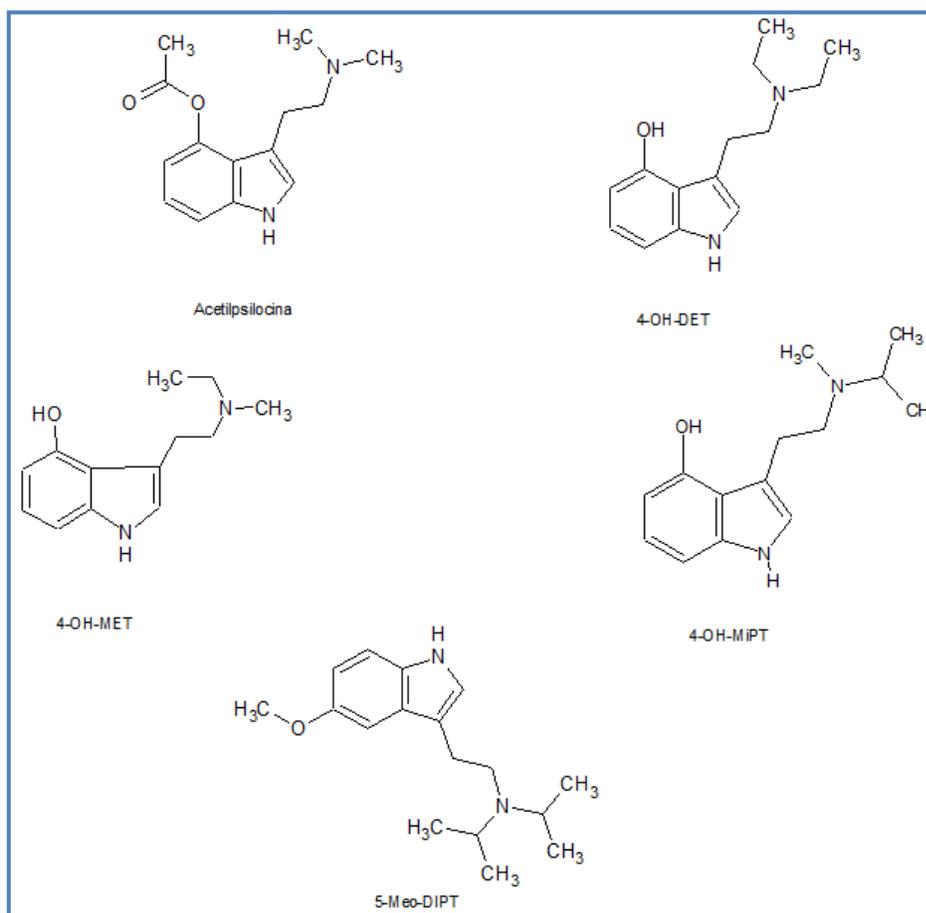


Figura N°8. Estructuras químicas de acetilsilocina y las triptaminas 4-OH-DET, 4-OH-MET, 4-OH-MIPT y 5-Meo-DIPT

En cuanto a la farmacología de estas sustancias, esta es concordante con aquellas previamente estudiadas. Por ejemplo, NSP 5-MeO-DIPT actúa sobre los receptores serotoninérgicos además de interactuar también con receptores dopaminérgicos y noradrenergicos¹²⁶. Más específicamente, un estudio realizado por Fantegrossi et. al. (2006), mostró que esta sustancia tenía una afinidad por los receptores 5-HT 2A, 2C y 1A lo que tendría relación con sus efectos alucinógenos¹²⁷.

¹²⁶ Sogawa C. et. al. (2007). 5-Methoxy-N,N-diisopropyltryptamine (Foxy), a selective and high affinity inhibitor of serotonin transporter. Toxicology letters. Vol. 5, n°170(1),pp:75-82.

¹²⁷ Fantegrossi W. et al. (2006). Hallucinogen-like actions of 5-methoxy-N,N-diisopropyltryptamine in mice and rats. Pharmacology, biochemistry, and behavior. vol.83, n°1, pp:122-129

Por su parte, 4-OH-DET, 4-OH-MET, 4-OH-MIPT de manera similar a acetilpsilocina corresponden a triptaminas sustituidas en la posición N°4 de la estructura triptamina. Esta modificación daría paso a sustancias activas y con efectos similares a la psilocina¹²⁸. Se esperaría que sus efectos tengan una duración entre 4 a 6 horas luego de una dosis en el rango de 10 a 30 miligramos¹²⁹.

3.2. Efectos terapéuticos

Las sustancias aquí estudiadas no poseen usos terapéuticos reconocidos y establecidos. Sin embargo, la molécula modelo de este grupo de sustancias, el LSD, se estudió y actualmente se estaría evaluando como parte activa de algunos tratamientos terapéuticos. Por ejemplo, se ha empleado en el tratamiento de adicciones como alcoholismo, casos de stress post-traumático e incluso, en la terapia para ansiedad asociada al padecimiento de enfermedades terminales o que amenazan la vida^{130,131}. Por su parte, las NSP del tipo triptaminas se pueden relacionar con la sustancia natural psilocina, la que ha sido evaluada en el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo y la ansiedad, en donde se podría disminuir los síntomas de depresión y ansiedad generalizada¹³².

3.3. Efectos recreativos buscados

Los efectos buscados por los consumidores de este tipo de sustancias corresponden principalmente a alteraciones en la percepción de la realidad. Además, estas sustancias provocarían sensación de apego hacia otros, felicidad, ausencia de restricciones, empatía y aumento de confianza¹³³. Este último elemento es bastante particular, por ejemplo se ha determinado que el consumo de LSD en dosis adecuadas lleva a la disminución, por parte del usuario, de la capacidad de reconocer rostros molestos o temerosos¹³⁴.

Como ya se ha mencionado, la información sobre los efectos generados por las sustancias estudiadas es difícil de conseguir y normalmente se sustenta en la similitud con LSD. Con esto en mente, se debe considerar que varios de los efectos poseen una componente subjetiva. A pesar de esto, es posible atribuir a los análogos de LSD estudiados la producción de alucinaciones visuales, pérdida del ego, empatía, euforia, aumento y desviación de las sensaciones táctiles¹³⁵. Por su parte, los análogos de triptaminas simples como acetilpsilocina, y los restantes mencionados, presentan efectos similares a los previamente descritos. Por ejemplo: introspección, estimulación física y mental, empatía, euforia y aumento de las sensaciones táctiles¹³⁶.

¹²⁸ Tittarelli, R. et. al. (2015). Recreational Use, Analysis and Toxicity of Tryptamines. *Current neuropharmacology*. vol.13, n°1, pp: 26-46.

¹²⁹ Idem,

¹³⁰ Liester MB. (2014). A Review of Lysergic Acid Diethylamide (LSD) in the Treatment of Addictions: Historical Perspectives and Future Prospects. *Current drug abuse reviews*. vol.7,n°3, pp: 146 – 156.

¹³¹ Gasser, P. et. al. (2014). Safety and Efficacy of Lysergic Acid Diethylamide-Assisted Psychotherapy for Anxiety Associated With Life-threatening Diseases. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. Vol.202, n°7, pp: 513-520.

¹³² Johnson, M. y Griffiths, R. (2017). Potential Therapeutic Effects of Psilocybin. *Neurotherapeutics*. vol. 14, n°3, pp: 734-740.

¹³³ Liechti, ME. (2017). Modern Clinical Research on LSD. *Neuropsychopharmacology Reviews*. vol. 42, n°11, pp: 2114-2127

¹³⁴ Idem.

¹³⁵ Beharry, S. y Gibbons, S. (2016). An overview of Emerging and New Psychoactive Substances in the United Kingdom. *Forensic science international*.vol.267, pp: 25-34.

¹³⁶ Energy Control. 4-Aco-DMT (Psilocetina). Disponible en: <https://energycontrol.org/infodrogas/nuevas-drogas/548-4-aco-dmt-psilocetina.html>.

3.4. Efectos adversos y tóxicos identificados

Así como ocurre con los efectos buscados por los consumidores de LSD, también sus consecuencias adversas podrían proyectarse en los análogos aquí estudiados. Por ejemplo, paranoia, sentimientos de depresión, delirios, aumento en la presión sanguínea y temperatura corporal¹³⁷. Además, también se ha vinculado a consecuencias en el largo plazo como psicosis esquizofrénicas extensas o desordenes perceptuales incluso 5 años después del consumo¹³⁸. También se han reportado la ocurrencia de un aumento en la sudoración, escalofríos, dilatación de las pupilas, náuseas y acciones suicidas¹³⁹.

Si bien se reconoce que la posibilidad de generar graves efectos tóxicos por consumo de LSD no es alta, si se han identificado casos donde se presentaron: hemorragia intracraneales, arritmias cardíacas, hipertermia, convulsiones e insuficiencia respiratoria¹⁴⁰.

En cuanto a acetilsilocina, esta presentaría efectos tóxicos similares a los ya descritos. Por ejemplo, miembros del mismo tipo de sustancias han sido vinculados a la ocurrencia de: taquicardia, hipertensión, paranoia, hipertermia y convulsiones¹⁴¹.

Respecto a 4-OH-MET un estudio llevado por Kjellgren y Soussanb (2011), donde se recopilaban experiencias de consumidores, registró que la sustancia podría provocar síntomas tales como sensación de incomodidad, caos y pérdida de control, ansiedad, miedo y paranoia¹⁴². Además de experimentar sensaciones somáticas de calor, sudoración, frío, hipertensión y taquicardia. Un caso de intoxicación por consumo de 4-HO-MET registrado en Suecia fue vinculado a un cuadro agudo de psicosis¹⁴³. Además, en foros de discusión de uso de drogas como Erowid, usuarios que consumieron 4-HO-DET y 4-HO-MIPT, comentaron efectos adversos como náuseas, angustia, tensión muscular, desorientación y mareos.

Finalmente, existen otros miembros de este grupo de sustancias química que han sido relacionados directamente con fatalidades. Por ejemplo, alfa-metilriptamina (AMT), alfa-etilriptamina (AET), 5-metoxi-N,N-dimetilriptamina (5-Meo-DMT), 5-metoxi-diisopropilriptamina (5-MeO-DiPT) y Dialil-5-metoxitriptamina (5-MeO-DALT)¹⁴⁴. Parte de los efectos asociados a estos casos son vómitos, insuficiencia pulmonar, isquemia miocárdica, hemorragia pulmonar y alveolar¹⁴⁵.

3.5. Prevalencia de consumo

No fue posible encontrar información sobre el consumo de este tipo de sustancias a nivel internacional. En relación con la prevalencia nacional, tampoco se cuenta con datos sobre consumo de estas sustancias en específico. Sin embargo, si es posible referirse a la prevalencia de

¹³⁷ Liechti, ME. (2017). Modern Clinical Research on LSD. *Neuropsychopharmacology Reviews*. vol. 42, n°11, pp: 2114-2127

¹³⁸ Abraham, HD. y Aldridge AM. (1993). Adverse consequences of lysergic acid diethylamide. *Addiction*. Vol.88, n°10, pp: 1327-1334

¹³⁹ Beharry, S. y Gibbons, S. (2016). An overview of Emerging and New Psychoactive Substances in the United Kingdom. *Forensic science international*. vol.267, pp: 25-34.

¹⁴⁰ Medscape. LSD Toxicity. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/1011615-overview>

¹⁴¹ Bateman, N., Jefferson, R., Thomas, S., Thompson, JP. y Vale, A (Editors). *Oxford Desk Reference: Toxicology*. Oxford University Press.

¹⁴² Täljemark J. y Johansson B. (2012). Drug-induced acute psychosis in an adolescent first-time user of 4-HO-MET. *European Child & Adolescent Psychiatry*. vol.21, n°9, pp: 527-528.

¹⁴³ Idem.

¹⁴⁴ Tittarelli, R. et. al. (2015). Recreational Use, Analysis and Toxicity of Tryptamines. *Current neuropharmacology*. vol.13, n°1, pp: 26-46.

¹⁴⁵ Idem.

consumo de sustancias del tipo alucinógenas en general y del LSD. De hecho, de acuerdo al Décimo Segundo Estudio Nacional de Drogas en Población General de Chile (2016), el consumo de drogas del tipo estimulantes creció 0,8% entre el 2014-2016 alcanzando un 2,2% en el ítem “consumo alguna vez en la vida”¹⁴⁶. Por su parte el consumo de LSD alcanzaría el 0,71% para el mismo ítem hasta el 2014¹⁴⁷.

3.6. Similitud con otras sustancias controladas

Tanto AL-LAD como ETH-LAD, como los restantes análogos de LSD estudiados, presentan similitudes estructurales y de acción con otras sustancias controladas en la legislación nacional. Lo mismo ocurre con acetilpsilocina y las otras triptaminas referidas aquí. Incluso contarían con potencias equivalentes o superiores a aquellas ya tipificadas en la normativa chilena¹⁴⁸. Ejemplos de las sustancias, reguladas en el DS N°867, son: dietilamina del ácido lisérgico o LSD, N,N-dimetiltriptamina o DMT y α -etiltriptamina¹⁴⁹. Estas semejanzas, sugieren lo importante del análisis respecto a la inclusión de estas sustancias a los listados de control nacional.

4. Estatus Normativo

4.1. Regulación Internacional

4.1.1. AL-LAD

Esta sustancia es controlada en países y territorios como Dinamarca¹⁵⁰, Suiza¹⁵¹, el Reino Unido¹⁵², Suecia y Suiza. Adicionalmente, AL-LAD ha sido calificada en Reino Unido como una sustancia prohibida. Por su parte en los Estados Unidos, se considera como un análogo del LSD (sustancia regulada en la Lista I del “Controlled Substances Act”), y en ese sentido, de acuerdo al “Federal Analogue Act” de Estados Unidos, es ilegal su posesión para el consumo humano.¹⁵³

4.1.2. ETH-LAD

Por su parte, ETH-LAD es una sustancia que ha sido considerada ilegal en distintos países de Europa, tales como el Reino Unido¹⁵⁴ y Suiza¹⁵⁵.

En Estado Unidos, ETH-LAD aún no ha sido incluida en la lista de sustancias prohibidas de la DEA, no obstante lo cual, y al igual que la sustancia AL-LAD, se considera como un análogo del LSD y por

¹⁴⁶ Servicio Nacional para la prevención y rehabilitación del consumo de Drogas y Alcohol (SENDA). 2017. Décimo primer estudio nacional de drogas en Población General de Chile 2016. Disponible en: <http://www.senda.gob.cl/observatorio/estudios/>

¹⁴⁷ UNODC. PROGRAMA GLOBAL SMART PARA AMÉRICA LATINA. Boletín informativo N°1.

¹⁴⁸ Ministerio Del Interior y Seguridad Pública. Decreto Supremo N° 867. Aprueba Reglamento de la Ley n° 20.000 que Sanciona el Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Sicotrópicas y Sustituye la Ley n° 19.366.

¹⁴⁹ Idem.

¹⁵⁰ Listado de sustancias psicoactivas controladas en Dinamarca. Disponible en: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/licensing/company-authorisations-and-registrations/euphoriant-substances/~media/BD3103CB7080427DB7125B0685EF6427.ashx>

¹⁵¹ Listado de sustancias psicoactivas controladas en Suiza. Disponible en: <https://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20101220/index.html>

¹⁵² Gov. UK. Psychoactive Substances Act 2016. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/collections/psychoactive-substances-bill-2015>

¹⁵³ Drug Enforcement Administration (DEA). Controlled Substances. Disponible en: https://www.deaiversion.usdoj.gov/schedules/orangebook/c_cs_alpha.pdf

¹⁵⁴ Gov. UK. Psychoactive Substances Act 2016

¹⁵⁵ Listado de sustancias psicoactivas controladas en Dinamarca. Disponible en: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/licensing/company-authorisations-and-registrations/euphoriant-substances/~media/BD3103CB7080427DB7125B0685EF6427.ashx>

lo tanto, de acuerdo al “Federal Analogue Act”, tanto su venta para consumo humano, como su uso para fines no-médicos ilícitos o de investigación científica, constituye un crimen¹⁵⁶.

4.1.3. PRO-LAD, 1P-LSD, 1M-LSD y LSZ

La sustancia PRO-LAD se encuentra bajo control en variados países de Europa, entre ellos: Suiza¹⁵⁷ y el Reino Unido¹⁵⁸. Por otro lado, al igual que las previamente mencionadas AL-LAD y ETH-LAD, al tratarse de un análogo del LSD, también se encontraría regulado en los Estados Unidos¹⁵⁹. El control en estos países también se extiende para las NSP 1P-LSD y LSZ.

4.1.4. Acetilpsilocina

La sustancia acetilpsilocina se encuentra regulada en países y territorios como Australia¹⁶⁰, el Reino Unido¹⁶¹ y Estados Unidos¹⁶².

4.1.5. 5-MeO-DIPT, 4-OH-DET, 4-OH-MET, 4-OH-MIPT

Si bien esta sustancia no ha sido incorporada en ninguno de los listados de sustancias prohibidas de la ONU, sí ha sido declarada ilegal en varios países. Tal es el caso de Brasil, en donde la resolución (RDC N°130-2016) de la dirección colegiada de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) ha incorporado triptaminas como la 5-MeO-DIPT¹⁶³. Otros países donde esta sustancia se encuentra reguladas son China, Suecia y los Estados Unidos^{164, 165, 166}.

Consecuentemente, en Suecia, en el año 2005 entro en vigor el Reglamento (1999:58) sobre la prohibición contra productos peligrosos para la salud; en donde se incorporó a las NSP 4-HO-DET y 4-HO-MIPT. Más tarde entro en vigor el año 2013 el Reglamento (LVFS 2011: 10) sobre enmiendas a las reglamentaciones de la Agencia de Medicamentos en listas; en donde se incorporó a la NSP 4-HO-MET^{167,168}.

¹⁵⁶ Drug Enforcement Administration (DEA). Controlled Substances. Disponible en: https://www.deadiversion.usdoj.gov/schedules/orangebook/c_cs_alpha.pdf

¹⁵⁷ Listado de sustancias psicoactivas controladas en Dinamarca. Disponible en: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/licensing/company-authorisations-and-registrations/euphoriant-substances/~media/BD3103CB7080427DB7125B0685EF6427.ashx>

¹⁵⁸ Gov. UK. Psychoactive Substances Act 2016. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/collections/psychoactive-substances-bill-2015>

¹⁵⁹ Drug Enforcement Administration (DEA). Controlled Substances. Disponible en: https://www.deadiversion.usdoj.gov/schedules/orangebook/c_cs_alpha.pdf

¹⁶⁰ Gov. UK. Psychoactive Substances Act 2016.

¹⁶¹ Australian Government. The Poisons Standard (the SUSMP). Disponible en: <https://www.tga.gov.au/publication/poisons-standard-susmp>

¹⁶² Drug Enforcement Administration (DEA). Controlled Substances.

¹⁶³ Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA). Disponible en: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3115436/%281%29RDC_130_2016_.pdf/fc7ea407-3ff5-4fc1-bcfe-2f37504d28b7

¹⁶⁴ China Food and Drug Administration. Aviso sobre la impresión y distribución de medidas para la administración de estupefacientes no psicofarmacéuticos y psicofármacos: Disponible en: <http://www.sfda.gov.cn/WS01/CL0056/130753.html>

¹⁶⁵ Estatutos Suecos. Disponible en: <http://www.notisum.se/rnp/sls/sfs/20040696.pdf>

¹⁶⁶ DEA. 5-Methoxy-N,N-Diisopropyltryptamine. Disponible en: https://www.deadiversion.usdoj.gov/drug_chem_info/5meodipt.pdf

¹⁶⁷ Estatutos Suecos. Disponible en: <http://www.notisum.se/rnp/sls/sfs/20050733.pdf>

¹⁶⁸ Colección de estatutos de la Agencia Sueca de Medicamentos: Disponible en: https://lakemedelsverket.se/upload/lvfs/LVFS_2012_6.pdf

4.2. Chile

4.2.1. Control Penal

En nuestro país, carecen de control en la ley de drogas N°20.000, por no encontrarse listadas en el Reglamento de esta ley Decreto Supremo N°867, de 2008, las sustancias anteriormente pormenorizadas.

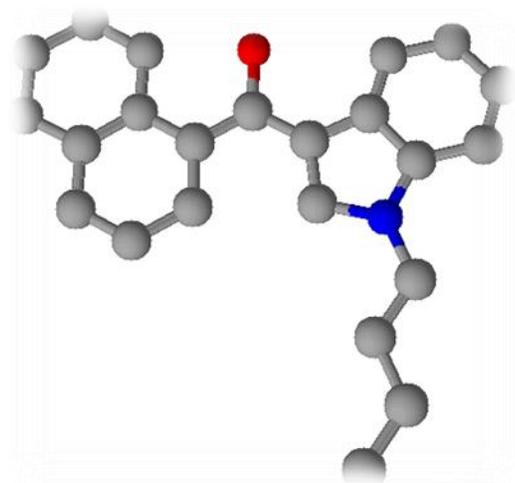
4.2.2 Control Administrativo

De igual forma, ninguna de las sustancias en estudio figuran en los listados sanitarios de nuestro país: Reglamento de Estupefacientes N°404, y Reglamento de Productos Sicotrópicos N°405, ambos de fecha 20 de febrero de 1984.

5. Recomendación.

Por los antecedentes y análisis contenidos en el presente informe, este grupo de expertos recomienda incluir en la lista de sustancias controladas del artículo 1° del Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior y Seguridad Pública, las siguientes nuevas sustancias psicoactivas:

1. AL-LAD
2. ETH-LAD
3. 1P-LSD
4. 1M-LSD
5. PRO-LAD
6. LSZ
7. Acetilpsilocina
8. 5-MeO-DIPT
9. 4-HO-DET
10. 4-HO-MET
11. 4-HO-MIPT



INFORME N°3:

CANNABINOIDES SINTETICOS

AB-FUBINACA, MMB-PINACA, AMB-FUBINACA, JWH-073, 5F-MDMB-PINACA

CANNABINOIDES SINTETICOS

**AB-FUBINACA, MMB-PINACA,
AMB-FUBINACA, JWH-073, 5F-
MDMB-PINACA**

EJEMPLOS DE NOMBRES COMERCIALES: SKUNK, SPICE Y K2

Formas de presentación y consumo

Los cannabinoides sintéticos son comercializados como aceites, polvos o como mezclas fumables. Usualmente son ingeridos o fumados.

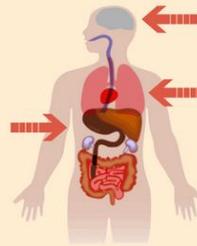


Efectos adversos y tóxicos asociados

Dentro de los efectos adversos vinculados al consumo de estas sustancias se encuentran: estados de alta ansiedad, vómitos, hipertensión, convulsiones y muerte.

Panorama Mundial

Actualmente el número de cannabinoides sintéticos notificados alcanza los 250 alrededor del mundo. Esto representa cerca de 1/3 del total de NSP aparecidas en el planeta.



Otros riesgos relacionados

Las sustancias en este grupo poseen una gran potencia y capacidad de unión a los receptores cannabinoides. Así sus efectos adversos pueden ser mayores y presentarse por más tiempo.

Por otro lado, dado que es posible que sean comercializados como análogos del cannabis, los consumidores pueden no saber a que se exponen



Grupo de NSP: Cannabinoides sintéticos

NSP estudiadas: AB-FUBINACA, MMB-PINACA, AMB-FUBINACA, JWH-073, 5F-MDMB-PINACA

1. Antecedentes

1.1. Alcance del informe

Los cannabinoides sintéticos son un grupo de sustancias psicoactivas no reguladas, que simulan los efectos del Δ -9-tetrahidrocannabinol (THC), la que corresponde a la sustancia principalmente responsable de los efectos psicoactivos del cannabis.

Los cannabinoides sintéticos corresponden al grupo de NSP con mayor número de sustancias identificadas por los diferentes estados miembros de las Naciones Unidas¹⁶⁹. Por lo anterior, pueden ser consideradas como una de las familias más relevantes (junto a los opioides sintéticos) en el escenario actual de las drogas sintéticas alrededor del mundo. Lo expuesto se suma el hecho de que sus efectos son similares a los de la marihuana, la droga ilícita de mayor consumo en nuestro país y el mundo^{170,171}. Por estas situaciones, es importante volver a estudiar a los cannabinoides sintéticos, analizados por el trabajo de la Mesa Nacional de NSP en sus años 2015 y 2016.

En particular, el siguiente reporte tratará sobre los cannabinoides sintéticos: AB-FUBINACA, MMB-PINACA, AMB-FUBINACA, JWH-073, 5F-MDMB-PINACA. Sin perjuicio de lo anterior, el informe podrá incluir otros cannabinoides sintéticos relacionados, tanto por sus efectos como por su configuración molecular, a las drogas previamente indicadas.

1.2 Introducción

1.2.1. Aparición de la sustancia

Desde 1960, se han desarrollado muchos análogos sintéticos del delta-9-tetrahidrocannabinol (Δ -9-THC) e incluyen: HU-210 (100 veces más potente que el tetrahidrocannabinol)¹⁷², nabilona (Cesamet ®) y JWH-018, que actualmente se encuentra bajo control internacional¹⁷³. Muchos de los cannabinoides sintéticos que se han identificados fueron desarrollados inicialmente con finalidades terapéuticas por investigadores dedicados al estudio sobre los efectos de los cannabinoides en el organismo y sus capacidades como adyuvantes en el tratamiento de

¹⁶⁹ (UNODC). Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>.

¹⁷⁰ (SENDA). Resultados del XII Estudio de Drogas en Población General. Disponible en: <http://www.senda.gob.cl/sendadaaconocer-resultados-del-xii-estudio-de-drogas-en-poblacion-general/>

¹⁷¹ United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). World Drug Report 2017. Disponible en: <http://www.unodc.org/wdr2017/>

¹⁷² S, Roger. et. al. Does Agonist Efficacy Alter the In Vivo Effects of Cannabinoids: Girl, Could We Get Much "Higher"? En: Preedy (Ed.), Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse (vol 1). Academic Press: London, 2016

¹⁷³ WHO. (2016). Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-seventh report. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/206452/1/WHO_TRS_998_eng.pdf

diferentes enfermedades, por ejemplo: neurodegenerativas, drogodependencias, trastornos dolorosos y cáncer¹⁷⁴.

Ejemplos de esta situación consideran el desarrollo del laboratorio farmacéutico Pfizer, de una serie de ciclohexilfenoles (CP) en la búsqueda de nuevos analgésicos. La más común de esta serie corresponde a CP-47,497, sustancia que actualmente se encuentran controlada en Chile. Por otro lado, en 1994, Huffman JW et al. crearon una serie de compuestos indólicos, designados como JWH por las siglas del nombre de este investigador. Los más populares son: JWH-018 y JWH-073¹⁷⁵. La primera se encuentra regulada en nuestro país, mientras que la segunda, es estudiada en el presente informe.

A pesar de los rumores que empezaron a circular en Internet a mediados de los años 2000, acerca de «mezclas de hierbas para fumar» vendidas como «euforizantes legales» que podían inducir «fuertes» efectos como los del cannabis, no fue sino hasta 2008 cuando investigadores forenses de Alemania y Austria detectaron por primera vez la sustancia JWH-018 en un producto denominado Spice^{176,177}.

Específicamente, para las sustancias aquí analizadas, los reportes al sistema de alerta temprana de UNODC comenzaron a aparecer en las siguientes fechas:

NPS	Primer reporte – Programa Global Smart
AB-FUBINACA	2012
MMB-PINACA	2014
AMB-FUBINACA	2015
JWH-073	2009
5F-MDMB-PINACA	2015

Tabla N° 1 Información sobre la aparición de las NSP, obtenida a través del Programa Global Smart (UNODC)

Especialmente llamativo es el caso de JWH-073, el cual fue notificado al sistema de alerta temprana de Naciones Unidas el año 2009 y desde aquella fecha, se ha vuelto a detectar alrededor del mundo cada año hasta el 2017¹⁷⁸.

1.2.2. Panorama mundial

Empleando la información obtenida desde el programa Global Smart de UNODC es posible identificar la presencia de las NSP estudiadas principalmente en países de Europa, Asia, Oceanía y

¹⁷⁴ Lewin, H. A. et. al. (2014). Emergence and properties of spice and bath salts: A medicinal chemistry perspective. Life Sciences. vol.97, n°1, pp: 9-19.

¹⁷⁵De Olivera, A., Spaniol, B., Linden, R. (2012). Canabinoides sintéticos: drogas de abuso emergentes. Revista de Psiquiatría Clínica. vol. 39, n° 4.

¹⁷⁶ Brents, L. y Prather P. (2014). The K2/Spice Phenomenon: emergence, identification, legislation and metabolic characterization of synthetic cannabinoids in herbal incense products. Drug metabolism reviews. vol.46, n°1, pp:72-85.

¹⁷⁷ EMCDDA. Perspectivas sobre las drogas-Cannabinoides sintéticos en Europa. Disponible en: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2753/Synthetic%20cannabinoids_2016_ES.pdf

¹⁷⁸ UNODC. Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>.

América (Figura N°1)¹⁷⁹. En nuestra región, los países con mayores notificaciones de este grupo de sustancias son los Estados Unidos, Canadá, Brasil, Uruguay y Argentina. En los últimos tres países la notificación corresponde a la sustancia JWH-073, con excepción de Brasil desde donde también se ha informado AMB-FUBINACA (o FUB-AMB). En nuestro país, hasta la fecha de elaboración del presente informe, ninguna de las sustancias analizadas en el presente reporte ha sido incautada.

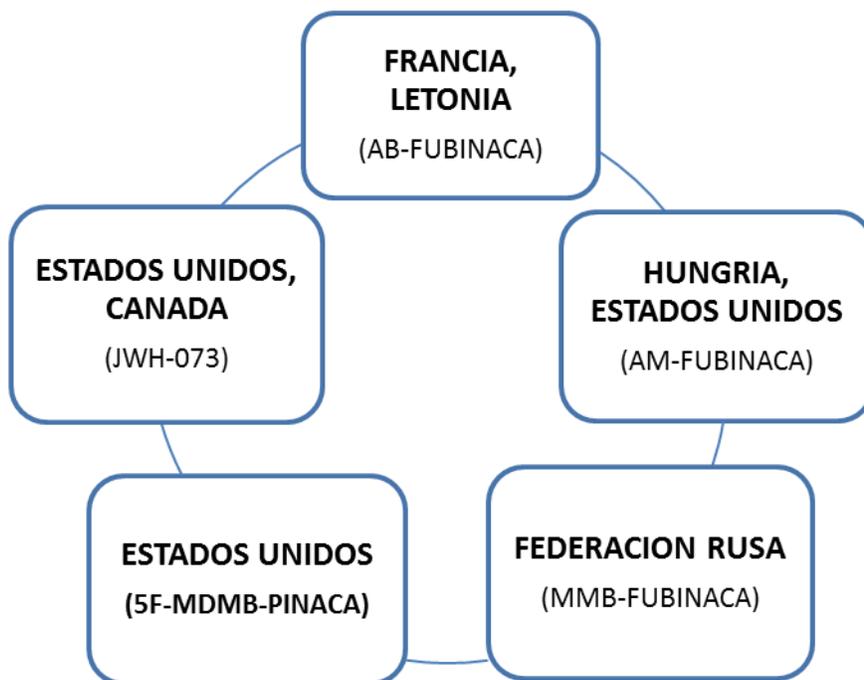


Figura N° 1 Países donde mayormente han sido incautadas las NSP estudiadas en el presente reporte. Obtenida a través del Programa Global Smart (UNODC)

1.2.3 Situación en Chile

En Chile, las primeras incautaciones de marihuana sintética o cannabinoides, ocurrieron entre 2008 y 2009, donde la droga era detectada en bolsas que eran ingresadas como productos aromáticos, “Spice”, “Black Mamba”, “Bombay Blue”, es decir, los nombres de fantasía con los que se vende la droga en Estados Unidos¹⁸⁰.

En relación a la situación específica de las sustancias analizadas en el presente informe, no se poseen antecedentes de que AB-FUBINACA, MMB-PINACA, AMB-FUBINACA, JWH-073, 5F-MDMB-PINACA hayan sido detectadas en territorio nacional. Sin embargo, en julio del año 2017, se confirmó el hallazgo del cannabinoide sintético XLR-11¹⁸¹. Esta NSP corresponde a una sustancia

¹⁷⁹ UNODC. Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>.

¹⁸⁰ National Institute on Drug Abuse (NIH). Synthetic Cannabinoids (K2/Spice). What are synthetic cannabinoids? Disponible en: <https://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/synthetic-cannabinoids-k2spice>

¹⁸¹ Información proporcionada por el ISP mediante Ord N° 1333.

con características similares a cannabinoides aquí estudiados y que actualmente se encuentra regulado en base a la recomendación del informe de la Mesa Nacional de NSP del año 2016¹⁸².

2. Clasificación Química, Síntesis y/u Obtención

2.1. Estructura química base

Tal y como se ha mencionado previamente, los cannabinoides sintéticos representan la familia de NSP más numerosa de la actualidad (aproximadamente 250)¹⁸³. De hecho, de la totalidad de NSP que se conocen hasta Diciembre de 2017, alrededor de 1/3 corresponde a cannabinoides sintéticos, mientras que las restantes se dividen entre 8 familias¹⁸⁴. Una de las razones que se ha propuesto para la existencia de este gran número de sustancias, es el descubrimiento que las moléculas no requieren una estructura química particular para producir efectos cannabinomiméticos. Esto habría llevado a la creación de un gran número de sustancias, altamente variables en su conformación y que complican la sistematización de su estudio¹⁸⁵. Como una manera de complementar este análisis se debe mencionar que esta “versatilidad estructural” ya ha sido tratada en los informes previos de la Mesa de NSP¹⁸⁶.

Uno de los trabajos que intenta organizar los variados tipos de moléculas cannabinoides conocidas pertenece al Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías (OEDT) y será utilizado para evaluar las NSP en el presente informe¹⁸⁷.

¹⁸² Ministerio Del Interior y Seguridad Pública, Subsecretaría del Interior. Mesa Nacional de Nuevas Sustancias Psicoactivas (2016). Disponible en: <http://www.subinterior.gob.cl/media/2017/03/INFORME-MESA-NSP-FINAL-2016.pdf>

¹⁸³ UNODC. Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>.

¹⁸⁴ Idem.

¹⁸⁵ Shevyrin, V.A y Morzherin, Y.Y. (2015). Cannabinoids: structures, effects, and classification. Russian Chemical Bulletin. vol.64, n° 6, pp: 1249-1266.

¹⁸⁶ Este grupo de NSP fue analizado previamente en los trabajos de la MNNSP del año 2015 y 2016

¹⁸⁷ EMCDDA. Synthetic cannabinoids in Europe. Disponible en: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2753/POD_Synthetic%20cannabinoids_0.pdf_n

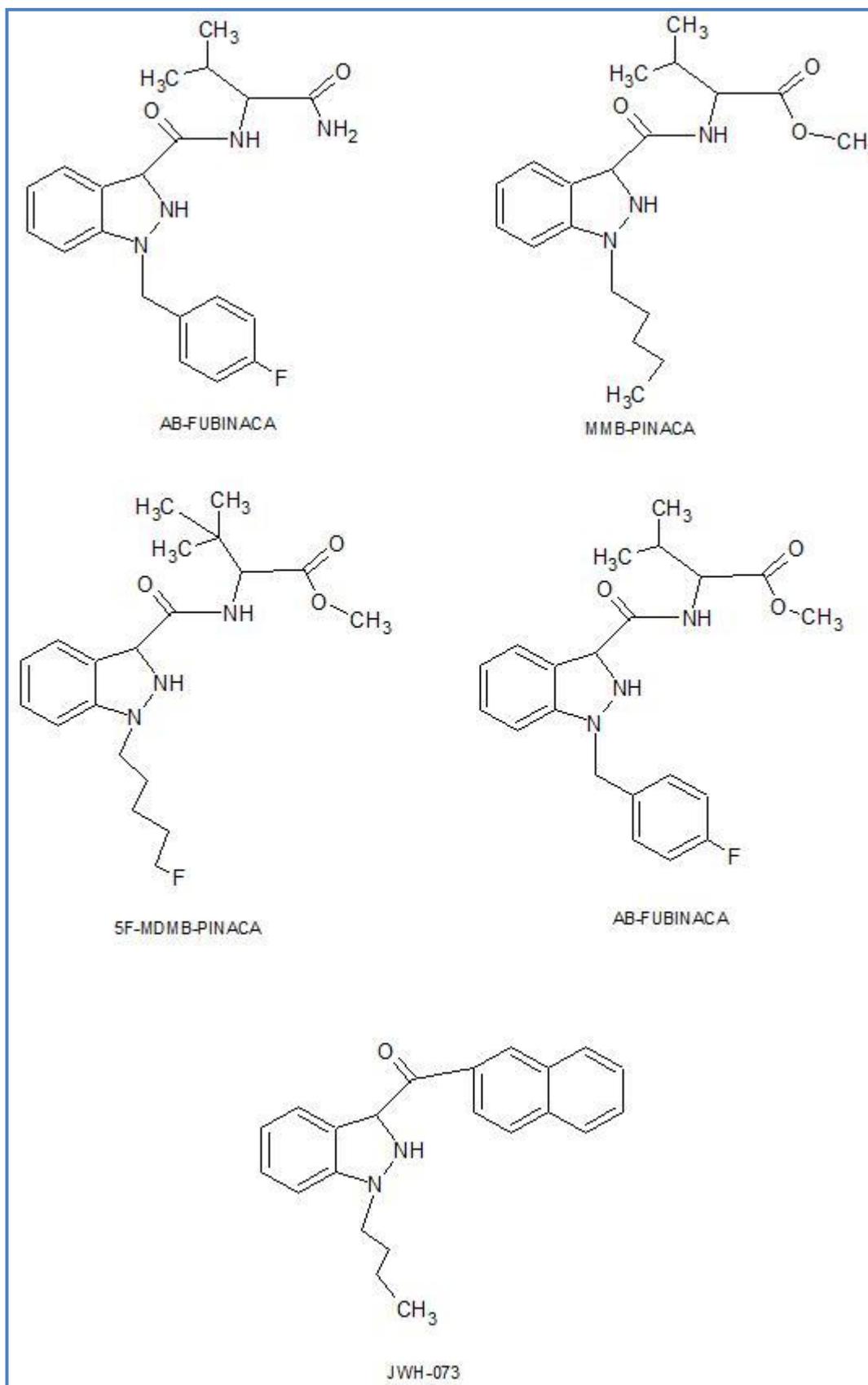


Figura N° 2. Estructuras moleculares de los cannabinoides sintéticos estudiados. A saber: AB-FUBINACA, MMB-PINACA, 5F-MDMB-PINACA, AB-FUBINACA Y JWH-073

En general, la ordenación sugerida por la OEDT indica que en un subgrupo de cannabinoides sintéticos es posible identificar 4 zonas. A saber: un núcleo central, un grupo funcional conector, un grupo unido y una cadena lateral¹⁸⁸. Dependiendo de los grupos químicos que se encuentre en cada una de estas zonas, será posible formarse una idea sobre los efectos y potencia que presentará un determinado cannabinoide sintético. No obstante, es importante destacar que estas aproximaciones son solo eso y mientras no existan estudios completos sobre la farmacología de estas sustancias, es difícil asegurar de manera exacta que tipo de efectos estas NSP producirán en sus usuarios.

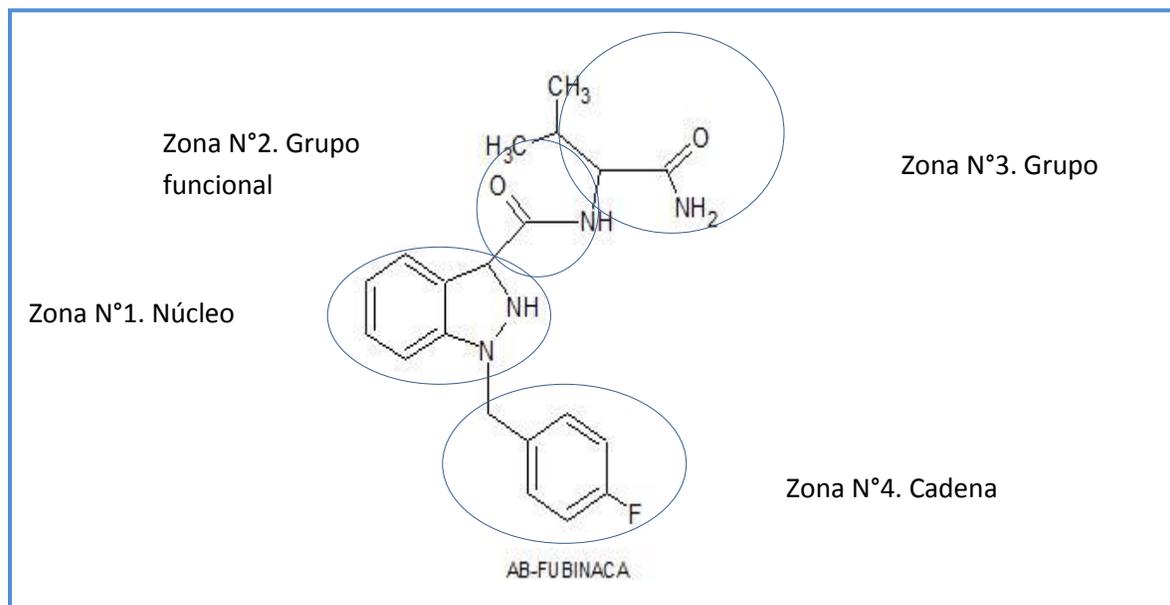


Figura N°3. Zonas 1,2,3 y 4 en la estructura molecular de AB-FUBINACA

Con base en las estructuras químicas de las NSP estudiadas en este reporte, es posible sugerir que entre ellas presentaran efectos y consecuencias tóxicas similares. Por ejemplo, en las 5 drogas solo encontramos dos grupos químicos diferentes cumpliendo el rol de núcleo central. Específicamente, los grupos indazol (AB-FUBINACA, MMB-PINACA, AMB – FUBINACA y 5F- MDMB-PINACA) e índol (JWH-073). Estos dos grupos centrales han sido asociados a la generación de los efectos cannabinomiméticos importantes. En efecto, de acuerdo a un estudio conducido por Banister *et al* (2015), ambos grupos químicos, de manera indistinta, producirían agonistas del sistema endocannabinoide y serían capaces de producir efectos de gran potencia¹⁸⁹.

Otra de las zonas relevantes para la relación entre actividad/estructura (SAR en inglés), además del núcleo central, es la región de la cadena lateral. Sobre esta se ha indicado que, si presenta una extensión de entre 3 y 6 carbonos, se producirá una actividad óptima sobre los receptores endocannabinoides (especialmente del tipo CB1)^{190, 191}. Considerando esto, 3 de las sustancias

¹⁸⁸ EMCDDA. Synthetic cannabinoids in Europe. Disponible en: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2753/POD_Synthetic%20cannabinoids_0.pdf_n

¹⁸⁹ Banister, D. et al (2015). Pharmacology of indole and indazole synthetic cannabinoids designer drugs AB-Fubinaca, ADB-FUBINACA, AB- PINACA, ADB-PINACA, 5F-AB-PINACA, 5F-ADB-PINACA, ADBICA and 5F-ADBICA. ACS Chemical Neuroscience. Vol.6, n°9, pp: 1546-1559

¹⁹⁰ Receptor CB1 es aquel que se encuentra principalmente en tejidos del sistema nervioso central y es el responsable de generar los efectos psicoactivos reconocidos del consumo de cannabinoides.

¹⁹¹ Pertwee, G. (1997). Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. Pharmacology and Therapeutics. Vol. 74,n°2, pp:129–80.

analizadas cuentan con esta característica estructural, específicamente: JWH-073 (4 carbonos), MMB-PINACA (5 carbonos) y 5F-MDMB-PINACA (5 carbonos + 1 flúor). La presencia del átomo de flúor en la NSP 5F-MDMB-PINACA es relevante, debido a que este grupo funcional incrementaría la afinidad por el receptor respectivo y como consecuencia, su potencia¹⁹².

Todas imágenes de estructuras químicas presentadas en este reporte fueron realizadas con el programa ACD/ChemSketch (freeware)¹⁹³.

2.2. Forma física y posibles modos de administración

Los cannabinoides sintéticos comúnmente se fuman o se vaporizan para lograr un rápido inicio de los efectos. Es posible encontrarlos como sólidos finamente divididos o como aceites¹⁹⁴. Esto hace que usualmente las sustancias sean fumadas o ingeridas oralmente¹⁹⁵.

2.3. Métodos de síntesis

Tal y como ya se ha establecido, la información disponible sobre los cannabinoides estudiados es limitada, situación que también es aplicable para los métodos de síntesis de estas sustancias. Debemos destacar que muchas de ellas sólo son elaboradas de manera ilícita por lo que no es habitual encontrar disponible un gran volumen de información. Sin embargo, se pudo encontrar información sobre 2 de las NSP evaluadas. Esta información es expuesta a continuación:

La síntesis del cannabinoide sintético JWH-073 ha sido tratada en un documento elaborado por el comité de expertos en drogodependencia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2016¹⁹⁶. En él se indica que esta NSP puede ser preparada empleando estrategias sintéticas comunes para los aminoalquilindoles¹⁹⁷. A saber, se hacen reaccionar los precursores 1-H-indol y naftaleno – 1 – carbonilcloruro, para posteriormente introducir un grupo alquilo en el intermediario empleando 1-bromobutano.

¹⁹² Banister, S. et. al. (2015). The effects of bioisosteric fluorine in synthetic cannabinoid designer drugs JWH-018, AM-2201, UR-144, XLR-11, PB-22, 5F-PB-22, APICA, and STS-135. ACS Chemical Neuroscience. vol.6, n°8, pp: 1445-1458.

¹⁹³ ACD/ChemSketch (freeware) 2012, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canada, www.acdlabs.com.

¹⁹⁴ EMCDDA. Synthetic cannabinoids and 'Spice' drug profile. Disponible en:

¹⁹⁵ Ídem.

¹⁹⁶ World Health Organization (WHO). (2016). JWH-073, Critical Review Report, Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-eighth Meeting Geneva. Disponible en: http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/4.11_JWH-073_CritReview.pdf

¹⁹⁷ Clasificación química del cannabinoide sintético JWH-073

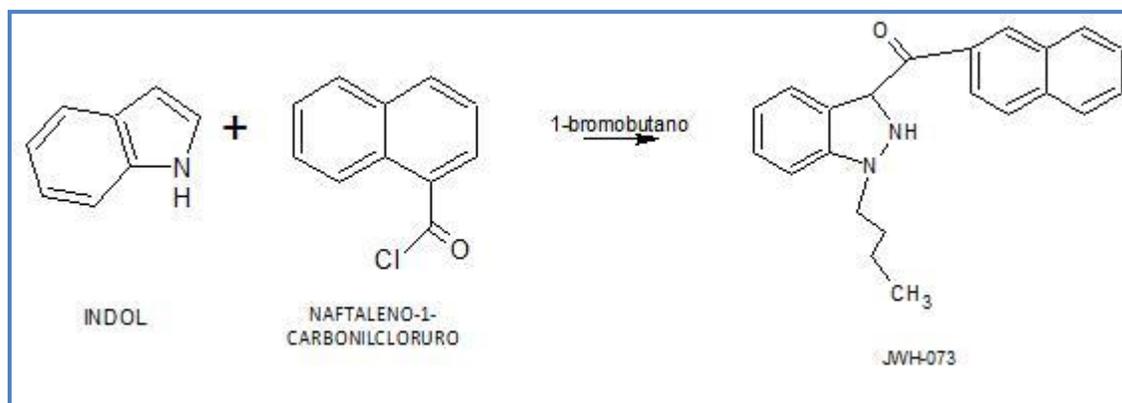


Figura N°4. Modelo de síntesis propuesta para JWH-073

Por su parte, también existen publicaciones con estrategias para la obtención de AB-FUBINACA. Por ejemplo, Longworth, M. *et al* (2016), donde se destaca la utilización indazol – 3 – ácido carboxílico, el cual es posteriormente alquilado mediante la acción de 4-fluorobencilbromuro. Finalmente, una saponificación del grupo metil ester seguido por la inclusión de EDC-HOBt y L – tert – leucina para dar AB-FUBINACA¹⁹⁸.

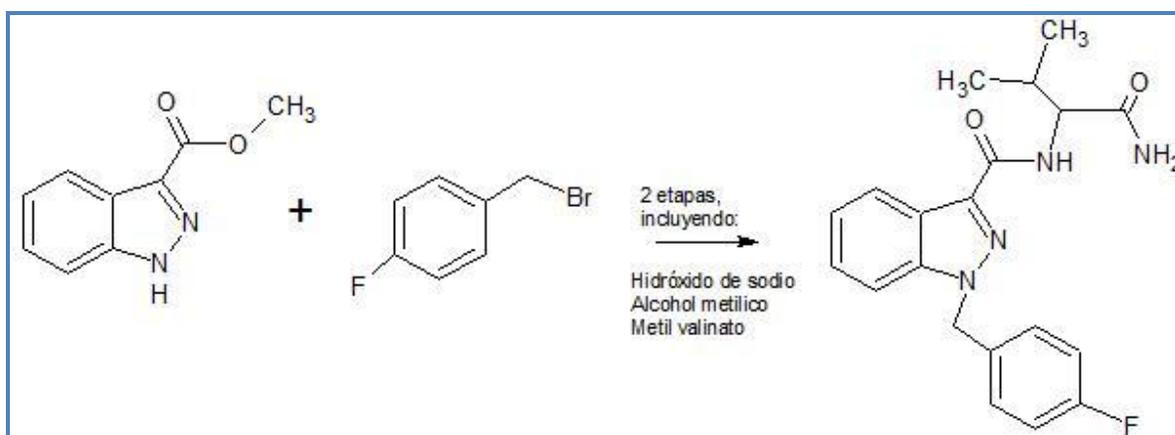


Figura N°5. Modelo de síntesis propuesta para AB-FUBINACA

Para los restantes cannabinoides sintéticos de este estudio, no fue posible encontrar publicaciones de índole técnico/científico que hagan referencia a métodos de síntesis validados. Sin embargo, al tratarse de drogas que también poseen el núcleo químico indazol, sus métodos de obtención podrían basarse en los expuestos para la obtención de AB-FUBINACA.

2.4. Precursores y sustancias químicas esenciales utilizadas

Para llevar a cabo las rutas sintéticas referidas en el punto anterior, fueron utilizados los siguientes precursores:

- JWH-073 = 1-H-indol, naftaleno – 1 – carbonilcloruro y 1-bromobutano.

¹⁹⁸ Banister, D. et al (2015). Pharmacology of indole and indazole synthetic cannabinoids designer drugs AB-Fubinaca, ADB-FUBINACA, AB- PINACA, ADB-PINACA, 5F-AB-PINACA, 5F-ADB-PINACA, ADBICA and 5F-ADBICA. ACS Chemical Neuroscience. Vol.6, n°9, pp: 1546-1559

- AB-FUBINACA = indazol – 3 – ácido carboxílico, 4-fluorobencilbromuro, EDC-HOBt y L –tert – leucina

En cuanto a las sustancias químicas esenciales y recordando que estas no son reacción específica, es decir, estas pueden ser utilizadas en diferentes síntesis o incluso, ser reemplazadas por otras que cumplan las mismas funciones, podemos mencionar las siguientes sustancias identificadas en las síntesis expuestas: ácido sulfúrico, alcohol metílico, hidróxido de sodio, ácido clorhídrico.

3. Efectos Farmacológicos y Otros

3.1. Farmacología

Los cannabinoides sintéticos son sustancias que interaccionan con los receptores del sistema endocannabinoides (CB1 y CB2) y por esto, se presume que su perfil de unión y propiedades debiesen ser similares al delta-9-THC¹⁹⁹. Sin embargo, no deben considerarse como meros análogos del THC, sino como sustancias que pueden presentar una mayor actividad y efectos, debido a que además pueden afectar a otros sistemas endógenos (p.ej. enzimas), lo que podría entregar variaciones en su interacción con el sistema endocannabinoide.

Los efectos psicoactivos del consumo están dados principalmente por su interacción con el receptor CB1, el cual se encuentra distribuido mayoritariamente en el sistema nervioso central²⁰⁰. Por su parte el receptor CB2 se encuentra presente en tejidos asociados al sistema inmune y otros periféricos²⁰¹. En relación con los efectos asociadas al CB1, cuando se han realizado pruebas de laboratorios basadas en la estimulación de este receptor, los animales investigados muestran efectos comunes a los obtenidos por el consumo de cannabis natural, a saber: hipotermia, analgesia, catalepsia y supresión en la actividad motora²⁰². A estos resultados también pueden añadirse la antiemesis e hipotensión²⁰³. Por su parte, cuando existe interacción con el receptor CB2 se producen notorios efectos antiinflamatorios²⁰⁴.

Por otro lado, estudios recientes sugieren que la compleja actividad farmacológica de estas NSP también se basaría en las interacciones con: el receptor GABA (benzodicepinicos), receptor 5-HT2A (serotonérgico), receptores MU (opioide) y receptores D (dopaminérgicos)²⁰⁵. La afectación adicional sobre estos receptores ha hecho que algunos autores señalen que los cannabinoides sintéticos corresponden a sustancias más adictivas que el cannabis natural.

¹⁹⁹ Davison, C. et. al. (2017). Spicing Up Pharmacology: A Review of Synthetic Cannabinoids From Structure to Adverse Events. En: *Advances in Pharmacology, Cannabinoid Pharmacology*. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/journal/10543589/80/supp/C>

²⁰⁰ Grotenhermen, F. (2002). *Effects of cannabis and the cannabinoids. Cannabis and cannabinoids: Pharmacology, toxicology and therapeutic potential*. New York: Haworth Press

²⁰¹ Wiley, J., Marusich, J., Thomas, B. (2017) *Combination Chemistry: Structure – Activity relationship of Novel Psychoactive Cannabinoids*. En: *Current topics in behavioral neurosciences*. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27753007>

²⁰² White, CM. (2017). *The Pharmacologic and Clinical Effects of Illicit Synthetic Cannabinoids*. *Journal of Clinical Pharmacology*. vol.57, n°3, pp: 297-304.

²⁰³ Castaneto MS, et. al. (2014). *Synthetic cannabinoids: epidemiology, pharmacodynamics, and clinical implication*. *Drug and Alcohol Dependence*. vol. 144, pp: 12-41.

²⁰⁴ Pacher, P. et.al. (2017). *Cardiovascular effects of marijuana and synthetic cannabinoids: the good, the bad, and the ugly*. *Nature reviews. Cardiology*. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28905873>.

²⁰⁵ Brents, L. y Prather P. (2014). *The K2/Spice Phenomenon: emergence, identification, legislation and metabolic characterization of synthetic cannabinoids in herbal incense products*. *Drug metabolism reviews*. vol.46, n°1, pp:72-85.

3.3. Efectos recreativos buscados

Diversos recursos bibliográficos establecen que dentro de los efectos buscados por los consumidores de cannabinoides sintéticos se encuentran la euforia, la sensación de felicidad, risa incontrolable y aumento de las ganas de hablar²¹⁵. Otros reportes sugieren también efectos ansiolíticos, de sedación y somnolencia²¹⁶.

3.4. Efectos adversos y tóxicos identificados

En relación con los efectos adversos de estos análogos sintéticos del cannabis, es importante diferenciarlos de la droga obtenida naturalmente desde la planta. La droga obtenida de esta manera corresponde a una mezcla compleja de cannabinoides naturales como el THC y el cannabidiol (además de otras sustancias como terpenos)²¹⁷. Sobre esta mezcla se ha postulado que ella logra balancear los efectos psicoactivos debidos al consumo y, por lo tanto, estos no se presentarían de manera extrema. Lo anterior, no ocurre con los cannabinoides sintéticos, los cuales no poseen otros elementos que modulen su actividad o que ejerzan un rol protector frente a los potentes efectos psicoactivos²¹⁸.

Los efectos adversos y tóxicos de los cannabinoides dependerán en gran medida de la dosificación y ruta por la cual serán consumidos. A esto se suma la estructura química que determinará como interaccionan estas moléculas con el organismo del consumidor. Sin embargo, existe conocimiento general sobre los sistemas que más se ven afectados en intoxicaciones asociadas a complicaciones severas y fatales. Estos corresponden al sistema nervioso central, cardiovascular y renal²¹⁹. Otros efectos adversos observados en consumidores de cannabinoides sintéticos son: estados de alta ansiedad, náuseas y vómitos, hipertensión y convulsiones²²⁰. Otros efectos adversos, más a largo plazo, son el incremento en el riesgo de psicosis y el alto poder adictivo²²¹.

En el mismo orden de ideas, algunos casos de intoxicaciones han podido ser vinculados a las NSP referidas en este reporte. Por ejemplo, para AB-FUBINACA se han notificado muchos casos de intoxicación con síntomas severos, siendo los principales efectos adversos que se han reportado el dolor torácico, infarto de miocardio, convulsiones, ataques de ansiedad, aumento de la frecuencia cardíaca y la presión, vómitos y desorientación, actualmente el control de uso de cannabinoides sintéticos es considerado un desafío para la salud pública mundial debido a la gran cantidad de reportes de muerte ocasionadas por dichos compuestos²²².

Por su parte, JWH-073 ha sido vinculados casos de intoxicaciones no fatales y que presentan los siguientes efectos adversos: dolor torácico, taquicardia, bradicardia, hipertensión y agitación

²¹⁵ Vandrey, R., Dunn, K., Girling, E. (2012). A survey study to characterize use of Spice products (synthetic cannabinoids). *Drug and Alcohol Dependence*. vol.120, n°1-3, pp: 238-241.

²¹⁶ Talk Frank. Synthetic Cannabinoids. Disponible en: <http://www.talktofrank.com/drug/synthetic-cannabinoids>

²¹⁷ UNODC. Synthetic cannabinoids in herbal products. Disponible en: https://www.unodc.org/documents/scientific/Synthetic_Cannabinoids.pdf

²¹⁸ Murray, MR. et. al. (2016). Traditional marijuana, high-potency cannabis and synthetic cannabinoids: increasing risk for psychosis. *World Psychiatry*. vol. 15, n°3, pp: 195-204.

²¹⁹ Pacher, P. et.al. (2017). Cardiovascular effects of marijuana and synthetic cannabinoids: the good, the bad, and the ugly. *Nature reviews. Cardiology*. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28905873>.

²²⁰ Wiley, J., Marusich, J., Thomas, B. (2017) Combination Chemistry: Structure – Activity relationship of Novel Psychoactive Cannabinoids. En: *Current topics in behavioral neurosciences*. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27753007>

²²¹ Murray, MR. et. al. (2016). Traditional marijuana, high-potency cannabis and synthetic cannabinoids: increasing risk for psychosis.

²²² N, Allibe. et. al. (2017). Case reports: Four concomitant non-fatal intoxications with AB-FUBINACA and MDMA. *Toxicologie Analytique et Clinique*. vol. 29, n° 1, pp:101–110.

general²²³. Adicionalmente, no se pueden identificar casos de muerte asociados al consumo de JWH-073 con excepción de aquellos donde existió policonsumo NSP (habitual con cannabinoides sintéticos)²²⁴. La dificultad de encontrar complicaciones fatales luego del consumo de JWH-073, podría relacionarse a hecho de ser un agonista parcial de los receptores cannabinoides y por lo tanto a acciones no tan potentes como aquellos cannabinoides que son agonistas totales.

En el caso de 5F-MDMB-PINACA, un documento elaborado por el observatorio europeo de drogas y toxicomanías (EMCDDA) indica que se han confirmado 35 casos de intoxicación aguda por el consumo de esta sustancia en Hungría y el Reino Unido. Asimismo, 16 intoxicaciones con resultado de muerte se han detectado en Alemania²²⁵.

3.5. Prevalencia de consumo

Al igual que en el caso de la mayoría de las NSP, la información relativa a la demanda de cannabinoides sintéticos continúa siendo muy escasa y la información específica sobre prevalencia de las sustancias estudiadas es de carácter anecdótica o no existe. Sin embargo, algunos países, principalmente europeos y los Estados Unidos, han comenzado a incluir preguntas en sus estudios nacionales de consumo de sustancia con el propósito de empezar a medir el consumo de cannabinoides sintéticos.

Por ejemplo, los datos en EE.UU. proceden de la encuesta «Monitoring the Future» que se realiza a estudiantes de colegios e indica que para el año 2014 la prevalencia de consumo de cannabinoides sintéticos durante el último año entre los jóvenes de 17 y 18 años fue del 5,8 %. Varias encuestas realizadas en países europeos informan también sobre el consumo de cannabinoides sintéticos. En general, estos estudios indican niveles de prevalencia muy bajos. En el Reino Unido (Inglaterra y Gales) se estudió el consumo de «Spice» en dos encuestas nacionales consecutivas y se notificaron niveles de prevalencia durante la vida de los adultos (de 16 a 64 años) del 0,2 % en 2010/2011 y del 0,1 % en 2011/2012. Según la Encuesta británica sobre la delincuencia para Inglaterra y Gales, que recogió datos de 2014/2015, el 0,9 % de los adultos (de 16 a 59 años) habían consumido nuevas sustancias psicoactivas en el año anterior. En España, una encuesta nacional de 2012 sobre el consumo de drogas en estudiantes de 14 a 18 años, detectó asimismo bajos niveles de consumo de productos Spice, con tasas de prevalencia del 1,4 % para el consumo una vez en la vida, 1,0 % para el consumo en el último año y 0,6 % para el consumo en el último mes. En Francia, en 2014, una encuesta de adultos (de 18 a 64 años) a los que se preguntó por el consumo de cannabinoides sintéticos señaló un consumo una vez en la vida del 1,7 %. Otra encuesta en Francia, entre jóvenes de 17 años, notificó que el 1,7 % había consumido algún cannabinoide sintético en su vida²²⁶.

Otra fuente de información que se puede observar para dar cuenta de la demanda de este tipo de sustancia son el número de ingresos a servicios de urgencia relacionado con el consumo de éstas. En este ámbito, un informe de la Administración de Salud Mental y Abuso de Sustancias (SAMHSA) describe que en EE.UU. se dio un aumento importante del número de visitas a los servicios de

²²³ WHO. (2016). JWH-073, Critical Review Report, Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-eighth Meeting Geneva. Disponible en: http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/4.11_JWH-073_CritReview.pdf

²²⁴ Shanks, KG., Dahn T., Terrell, AR. (2012). Detection of JWH-018 and JWH-073 by UPLC-MS-MS in postmortem whole blood casework. *Journal of Analytical Toxicology*. vol.36, n°3, pp:145-152

²²⁵ EMCDDA. JOINT REPORTS, 5F-MDMB-PINACA. Disponible en: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/5483/2017.4963_TDAS17003ENN_PDFWEB.pdf

²²⁶ EMCDDA. Perspectivas sobre las drogas-Cannabinoides sintéticos en Europa. Disponible en: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2753/Synthetic%20cannabinoids_2016_ES.pdf

urgencias relacionadas con el consumo de cannabinoides sintéticos, al pasar de 11.406 visitas en 2010 a 28.531 visitas en 2011²²⁷.

En relación a nuestro país, el Décimo Primer Estudio Nacional de Drogas en Población General de Chile del 2014 incluye la pregunta por el consumo de marihuana sintética (Spice, K2). Según el dato entregado por SENDA, el 0,5% de la población entre 12 a 64 años consumió este tipo de sustancias durante el 2014²²⁸. Datos más recientes sobre esto muestran que el consumo de este tipo de sustancias ha aumentado. De hecho, de acuerdo al Décimo Segundo Estudio Nacional de Drogas en Población General de Chile (2016), el consumo de marihuana sintética aumentó un punto porcentual el ítem “consumo alguna vez en la vida”²²⁹.

3.6. Similitud con otras sustancias controladas

Actualmente, el Δ -9-THC y Dronabinol²³⁰ se encuentran controlados en el DS N°867 del Ministerio del Interior y Seguridad Pública. Asimismo, otras sustancias de esta familia de drogas sintéticas han sido incluidas a los listados de control nacionales, por ejemplo: HU-210 (2009), MAM-2201 (2016) y XLR-11 (2017), entre otras. Es la semejanza a sustancias actualmente controladas y la presencia en casos de intoxicaciones tanto con resultado de muerte como no, lo que determina que los cannabinoides sintéticos propuestos en este reporte, sean recomendados para ser sometidos a control.

4. Estatus Normativo

4.1. Regulación Internacional

El control sobre las NSP estudiadas, mantiene 2 componentes, aquellas controladas de manera taxativa por las normativas de cada país o por los controles genéricos que en los mismos territorios se le estarían aplicando a la familia de NSP cannabinoides sintéticos. Por ejemplo, las características e incautaciones de AB-FUBINACA han hecho que ciertos países tomen acciones dentro de sus fronteras para controlar su disponibilidad y consumo. Por ejemplo, en Estados Unidos, la AB-FUBINACA es una sustancia controlada de la Lista I, de la Ley Federal de Sustancias Controladas²³¹. Adicionalmente, esta sustancia también se encuentra controlada en Francia, donde

²²⁷ EMCDDA. Perspectivas sobre las drogas-Cannabinoides sintéticos en Europa. Disponible en: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/2753/Synthetic%20cannabinoids_2016_ES.pdf

²²⁸ Servicio Nacional para la prevención y rehabilitación del consumo de Drogas y Alcohol (SENDA). 2015. Décimo primer estudio nacional de drogas en Población General de Chile 2014. Disponible en: http://www.senda.gob.cl/media/estudios/PG/2014_EstudioDrogas_Poblacion_General.pdf

²²⁹ Servicio Nacional para la prevención y rehabilitación del consumo de Drogas y Alcohol (SENDA). 2017. Décimo primer estudio nacional de drogas en Población General de Chile 2016. Disponible en: <http://www.senda.gob.cl/observatorio/estudios/>

²³⁰ “Denominación Común Internacional” [o international non proprietary name (INN)]

²³¹ Drug Enforcement Administration (DEA). AB-FUBINACA. Disponible en: https://www.deadiversion.usdoj.gov/drug_chem_info/spice/ab_fubinaca.pdf

Nota de prensa en <https://www.drugabuse.gov/drugs-abuse/emerging-trends-alerts>: “Aumento de la sobredosis de cannabinoides sintéticos ("Spice", "K2", etc.) en varios estados” Actualizado el 8 de mayo de 2015. Las recientes oleadas de hospitalizaciones y llamadas a los centros de control de intoxicaciones vinculadas al consumo de productos de cannabinoides sintéticos, que se venden con nombres de marca como "Spice", "K2", "No más Mr. Nice Guy" y otros, están siendo reportados en varios estados sureños y nororientales de EE. UU. y han provocado que los funcionarios emitan advertencias sanitarias. Después de un aumento en las exposiciones a cannabinoides sintéticos y llamadas al centro de envenenamiento en abril y mayo de 2015, el [Centro de Envenenamiento de Maryland emitió un aviso urgente sobre los peligros de estos medicamentos](#). El gobernador de Nueva York, [Andrew Cuomo, emitió una alerta](#) después de que más de 160 pacientes fueron hospitalizados después del uso de cannabinoides sintéticos en menos de dos semanas a mediados de abril de 2015.

Los cannabinoides sintéticos están químicamente relacionados con el THC, el ingrediente activo de la marihuana, y a veces se los llama "marihuana sintética" o "marihuana legal", pero en realidad los efectos pueden ser considerablemente más poderosos y más peligrosos

ha sido incorporada en la lista de sustancias clasificadas como estupefacientes, contenida en la “Orden de 22 de febrero de 1990”. Esta decisión, se debe al mecanismo de acción de los cannabinoides sintéticos, pues sus efectos psicoactivos son similares a los del delta-9-tetrahidrocannabinol, y a su potencial de abuso, dependencia y toxicidad. Se incorporaron diversos cannabinoides sintéticos teniendo en cuenta la similitud estructural de éstos para distinguir varias subfamilias. Por otra parte, la sustancia al poseer una estructura reconocida por los controles genéricos de ciertos territorios, también se encontraría regulada en ellos. Ejemplos de estos países con listados genéricos para cannabinoides sintéticos son: Brasil^{232,233}, el Reino Unido²³⁴, Alemania²³⁵, Italia, Lituania, Noruega, Chipre y Luxemburgo²³⁶.

El control antes mencionado en Francia, así como los métodos genéricos, se repiten sobre las restantes sustancias analizadas en este reporte. Específicamente sobre: MMB-PINACA, AMB-FUBINACA, JWH-073, 5F-MDMB-PINACA.

También es posible mencionar algunos controles específicos para las mencionadas NSP. Por ejemplo, actualmente MMB-PINACA y AMB-FUBINACA se encuentran temporalmente controladas como sustancias de la lista I de los listados de sustancias controladas de Los Estados Unidos²³⁷.

En cuanto a la sustancia 5F-MDMB-PINACA, esta sustancia se encontraría controlada en 12 estados miembros de la Unión Europea (Bulgaria, Croacia, Chipre, República Checa, Estonia, Finlandia, Lituania, Letonia, Luxemburgo, Francia, Alemania y Suecia)²³⁸. Se debe recordar que Chipre, Luxemburgo, Lituania y Alemania poseen controles genéricos.

Finalmente, y respecto a la NPS JWH-073, esta se encuentra bajo control en la lista N°1 del reglamento de sustancias controladas en los Estados Unidos²³⁹. También se encuentra regulada en Australia, en el Standard for the Uniform Scheduling of Medicines and Poisons (lista 9)²⁴⁰ y en la legislación de Turquía²⁴¹.

que la marihuana. Los usuarios pueden experimentar ansiedad y agitación, náuseas y vómitos, presión arterial alta, temblores y convulsiones, alucinaciones y paranoia, y pueden actuar violentamente.

El aviso de Maryland enumera varios compuestos químicos en materiales de laboratorios delictivos, incluidos MAB- / AB-CHMINACA, FUBINACA, FUB-PB-22 y XLR11. Además de los nombres de marcas anteriores, la alerta de salud del estado de Nueva York enumera otros nombres comunes: rubio, cumbre, estándar, Blaze, Red Dawn X, Citron, Green Giant, Smacked, Wicked X, AK-47; informes recientes han involucrado productos con los nombres Geeked Up, Ninja, Caution, Red Giant y Keisha Kole.

²³² UNODC. June 2016 – Brazil: New generic legislation on synthetic cannabinoids approved. Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Announcement/Details/70877849-74ba-436a-8e26-bae9c871a1fd>

²³³ Lex Magister. RESOLUÇÃO Nº 79, DE 23 DE MAIO DE 2016. Disponible en: http://www.lex.com.br/legis_27142279_RESOLUCAO_RDC_N_79_DE_23_DE_MAIO_DE_2016.aspx

²³⁴ Gov. UK. Psychoactive Substances Act 2016. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/collections/psychoactive-substances-bill-2015>

²³⁵ EMCDDA. New psychoactive substances in Europe: legislation and prosecution — current challenges and solutions. Disponible en: http://www.emcdda.europa.eu/publications/joint-publications/eurojust/nps-legislation-and-prosecution_en.

²³⁶ UNODC. Legal Responses. Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Page/NPS/LegalResponses>.

²³⁷ DEA. Federal Regulations. Disponible en: https://www.deadiversion.usdoj.gov/fed_regs/rules/2017/fr0410.htm

²³⁸ EMCDDA. JOINT REPORTS, 5F-MDMB-PINACA. Disponible en: http://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/5483/2017.4963_TDAS17003ENN_PDFWEB.pdf

²³⁹ Drug Enforcement Administration (DEA). JWH-073. Disponible en: https://www.deadiversion.usdoj.gov/drug_chem_info/spice/spice_jwh073.pdf

²⁴⁰ Australian Government. Poison Standard 2017. Disponible en: <https://www.legislation.gov.au/Details/F2017L01285>

²⁴¹ Gobierno Turco. Comité Ministerial. <http://www.resmigazete.gov.tr/eskiler/2011/02/20110213-4.htm>

4.2 Chile

4.2.1 Control Penal

En nuestro país, las sustancias anteriormente pormenorizadas, carecen de control en la ley de drogas N°20.000, por no encontrarse listadas en el Reglamento de esta ley Decreto Supremo N°867, de 2008.

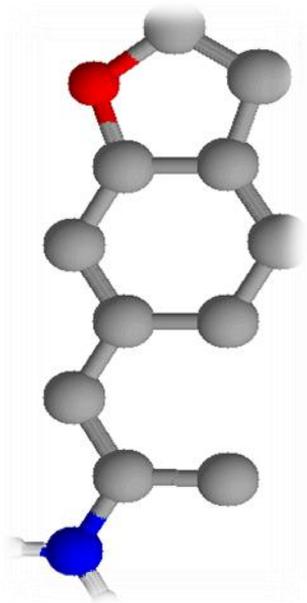
4.2.2 Control Administrativo

De igual forma, ninguna de las sustancias en estudio figura en los listados sanitarios de nuestro país: Reglamento de Estupefacientes N°404, y Reglamento de Productos Sicotrópicos N°405, ambos de fecha 20 de febrero de 1984.

5. Recomendación

Por los antecedentes y análisis contenidos en el presente informe, este grupo de expertos recomienda incluir en la lista de sustancias controladas del artículo 1° del Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior y Seguridad Pública, las siguientes nuevas sustancias psicoactivas:

1. AB-FUBINACA
2. MMB-PINACA
3. AMB-FUBINACA
4. JWH-073
5. 5F-MDMB-PINACA



INFORME N°4: FENILETILAMINAS

6-APB, 6-EAPB Y 6-MAPB

FENILETILAMINAS

6-APB, 6-EAPB y 6-MAPB

EJEMPLOS DE NOMBRES COMERCIALES: Benzo-Fury, White Pearl

FORMAS DE PRESENTACIÓN

Estas sustancias pueden encontrarse en formas físicas sólidas, ya sea como comprimidos o polvos



VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

La forma más común de consumo es la vía oral, siendo directamente ingeridas con algún líquido o simplemente son aspiradas



EFFECTOS ADVERSOS Y TÓXICOS

Ataques de pánico, depresión, ansiedad, insomnio y psicosis severa

OTROS RIESGOS RELACIONADOS

Los efectos puede ser superiores al éxtasis (MDMA), produciendo una mayor estimulación, por lo que podrían llegar a ser fatales cuando se consumen con antidepresivos

TOTAL NSP REPORTADAS

136

Grupo de NSP: Feniletilaminas

NSP estudiadas: 6-APB, 6-EAPB y 6-MAPB

1. Antecedentes

1.1 Alcance del informe

Las feniletilaminas corresponden a un grupo de sustancias farmacológicamente activas, que poseen en su conformación molecular una estructura nuclear común. Esta estructura está definida por la presencia de un grupo fenilo unido mediante una cadena de 2 carbonos a una amina (fenil+etil+amina)²⁴². Es usualmente encontrada en sustancias psicoactivas que presentan una mezcla de efectos estimulantes y alucinógenos, siendo ejemplo de ellas el éxtasis (MDMA – metilendioximetanfetamina) y las anfetaminas (p. ej. metanfetamina).

Esta familia de NSP es una de los más relevantes alrededor del mundo y con mayor número de sustancias incautadas en nuestro país²⁴³. Adicionalmente, los efectos asociados a su consumo hacen que puedan ser comercializadas como sustitutos de drogas de gran presencia en nuestro país como lo es el éxtasis y otras drogas estimulantes. Estos antecedentes sustentan la necesidad de revisar la información disponible sobre estas sustancias y evaluar su peligrosidad para la población chilena.

El siguiente reporte tratará sobre las sustancias feniletilaminas 6-APB, 6-EAPB y 6-MAPB. Sin perjuicio de lo anterior, el informe podrá incluir otras feniletilaminas, que tanto por sus efectos como por su configuración molecular, sean similares a las drogas previamente indicadas.

1.2 Introducción

1.2.1 Aparición de las sustancias

Uno de los primeros antecedentes sobre la obtención de las feniletilaminas aquí estudiadas se identifica en el trabajo de Monte et. al. (1993), donde se examina la síntesis de 6-APB y el papel de los grupos funcionales de la molécula en actividad sobre los receptores de neurotransmisores como serotonina y otras catecolaminas, así como por su potencial rol de sustituto del MDA y MDMA²⁴⁴. A pesar de presentar estos efectos farmacológicos, debido a sus efectos adversos neurotóxicos no superaron los requisitos para su uso en humanos y, en consecuencia, actualmente no se conocen usos terapéuticos²⁴⁵.

²⁴²Palmer, R. (2011). Structure-Activity Relationship (SAR) of the Phenethylamines: A Focus on the Basics. Disponible en: http://www.acmt.net/_Library/2011_Forensic_Stimulants/1_7_3BW_PALMER_SAR_2011.pdf

²⁴³UNODC. Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>.

²⁴⁴Monte, A. et al. (1993). Synthesis and Pharmacological Examination of Benzofuran, Indan, and Tetralin Analogues of 3,4-(Methylenedioxy)amphetamine. Journal of Medicinal Chemistry. Vol. 36, pp: 3700-3706.

²⁴⁵Idem.

Se ha sugerido que la aparición de estas sustancias en el mercado ilícito se originaría al comienzo de la segunda década del siglo XXI y se debería principalmente a su similitud con los efectos del MDA y MDMA²⁴⁶. Su aparición también fue registrada a través del Sistema de Alerta Temprana (SAT) o Early Warning Advisory de UNODC y provenían desde países de diversas regiones del mundo, en particular: el Reino Unido, Holanda, Canadá y Australia²⁴⁷.

En específico para el caso de los análogos 6-EAPB y 6-MAPB, estos han sido notificados previamente en países de Europa y Oceanía, durante los años 2013 y 2014. Por ejemplo: España, El Reino Unido, Holanda, Suecia y Nueva Zelanda (4). A los antecedentes expuestos, debe sumarse la detección de estos derivados en nuestro país, lo que refuerza tanto lo actual del fenómeno de las NSP como de la relevancia que poseen las sustancias “tipo MDMA” en América Latina²⁴⁸.

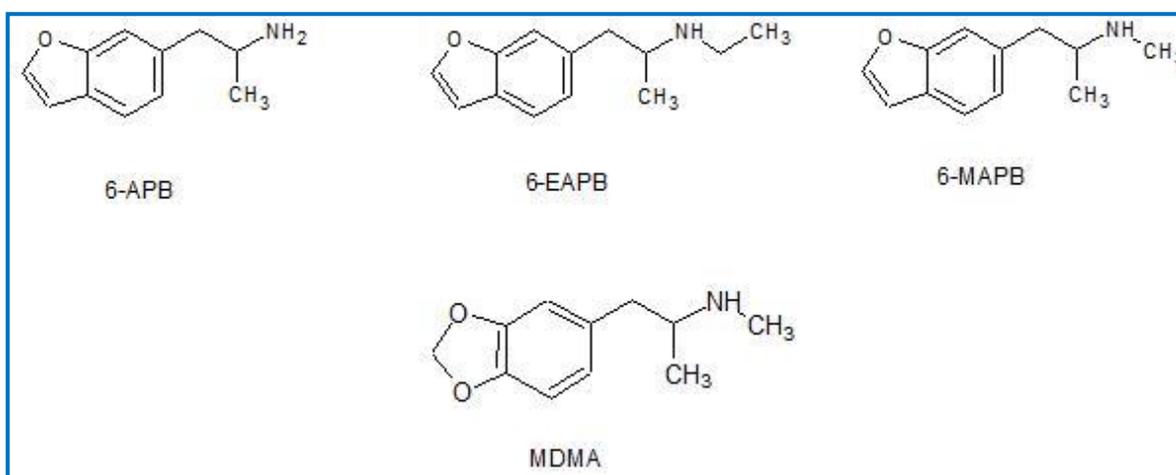


Figura N°1. Estructuras químicas de 6-APB, 6-EAPB y 6-MAPB y su comparación con MDMA (Éxtasis)

1.2.2 Panorama mundial

En términos generales, las feniletilaminas se refieren a una clase de sustancias con efectos psicoactivos y estimulantes e incluyen sustancias del grupo de las anfetaminas, metanfetaminas y la 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA), estipuladas en el Convenio Sobre Drogas Psicotrópicas de 1971. Dentro de este grupo, las sustancias que contienen sustituciones con anillos furanos dentro de la estructura de la feniletilamina, han comenzado a aparecer globalmente como drogas de abuso.

La NSP 6-APB fue reportada, según información de la UNODC, a través del Sistema de Alerta Temprana (Early Warning Advisory) de Nuevas Sustancias Psicoactivas (NSP) por primera vez en el año 2010 en Canadá y Australia. Para el caso de 6-EAPB fue reportada inicialmente en el año 2013 en Holanda, Portugal y Nueva Zelanda. Finalmente en relación a la NSP 6-MAPB, se reportó por primera vez el año 2013 en Holanda y el Reino Unido.

²⁴⁶Rickli, et. al. (2015). Pharmacological profile of novel psychoactive benzofurans. *British Journal of Pharmacology*. Vol.172, n°13, pp: 3412-3425.

²⁴⁷UNODC. Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>.

²⁴⁸dem.

En el caso del 6-APB, es considerada como NSP por la UNODC desde 2011. Reportes del Reino Unido dan cuenta de que el 6-APB se ha vinculado a varias muertes por sobredosis desde el año 2011, al confirmarse la presencia de dicha sustancia en muestras post-mortem²⁴⁹.

1.2.3 Situación en Chile

Sustancias de la familia de los benzofuranos ya fueron detectadas en nuestro país como sustancias de abuso, en formato comprimidos, tras una incautación realizada en el Aeropuerto de Santiago, durante enero de 2017²⁵⁰. Adicionalmente, otro elemento que debe ser considerado, es el hecho que el consumo de la droga “éxtasis” (usualmente MDMA) es muy importante en nuestro país y que las feniletilaminas aquí estudiadas han sido consideradas, debido a sus características farmacológicas, como alternativas a esta droga.

2. Clasificación Química, Síntesis y/u Obtención

2.1 Estructura química base

Las feniletilaminas aquí estudiadas corresponden a la sub-clasificación benzofuranos²⁵¹. Estas moléculas combinan un anillo benceno y uno o más anillos furanos. Algunos compuestos benzofuranos de anillo simple ya han sido identificados como sustancias de uso recreacional, produciendo estimulación y euforia²⁵². Dentro de esta clase de compuestos podemos también identificar las NSP 6-(2-aminopropil)benzofurano o 6-APB y 5-(2-aminopropil)benzofurano o 5-APB, además de otros análogos. La estructura base de los benzofuranos se muestra en la Figura N°2.

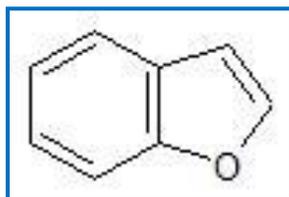


Figura N°2. Estructura química del benzofurano

Estructuralmente, las NSP 6-APB, 6-EAPB y 6-MAPB son similares a otras drogas “antiguas” y ampliamente reconocidas como lo son metilendioxianfetamina (MDA), 2CB y metilendioximetanfetamina (MDMA, éxtasis), pero se diferencia en la sustitución del grupo funcional 3,4-metilendioxifenilo o dimetoxi, por el anillo benzofurano anteriormente señalado²⁵³.

²⁴⁹Gov. UK. 6-APB and 5-APB: A review of the evidence of use and harm. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/204808/J_TCDO_report_on_5-6APB_and_NBOMe_compounds.pdf

²⁵⁰ISP. (2017). Instituto de Salud Pública de Chile detecta primera droga sintética del 2017. Disponible en <http://200.68.11.20/noticia/24370>

²⁵¹Chan, W. et al. (2013). Acute Psychosis Associated with Recreational Use of Benzofuran 6-(2-Aminopropyl)Benzofuran (6-APB) and Cannabis. *Journal of medical toxicology : official journal of the American College of Medical Toxicology*. Vol.9, n°3, pp: 278–281.

²⁵²Greene, L. (2013). *Novel Psychoactive Substances, Benzofurans and Benzodifurans*. Chap. 16, pp: 383-392.

²⁵³Observatorio de Drogas de Colombia. (2017). Aparición de Nuevas Sustancias Psicoactivas en Colombia. Pp.4. Disponible en: http://www.odc.gov.co/Portals/1/publicaciones/pdf/consumo/sat/sat092017_boletin_nuevas_sustancias_septiembre_2017.pdf

Por otra parte, existen también sustancias denominadas “Benzodifuranos”, en que se ha añadido adicionalmente un segundo anillo furano heterocíclico a la estructura, incrementando de esta manera la interacción con los receptores de 5HT_{2A}, haciendo este tipo de sustancias además de estimulantes, altamente alucinógenos²⁵⁴. Ejemplo de este tipo de sustancias se observa en la Figura N°3.

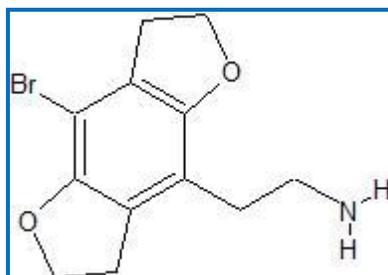


Figura N°3. Estructura química 2C-B-Fly

En cuanto a las NSP analizadas en este reporte, la posición donde se encuentra el anillo furano es esencial. Esto debido a que se ha sugerido que modificaciones en esta zona llevaran a la aparición de efectos alucinógenos acompañando a los efectos estimulantes (p. ej. 2C-B)²⁵⁵. Esta mezcla de efectos acercaría a esta NSP al perfil de efectos del MDMA (éxtasis) y por lo mismo, resultarían sustancias de cuidado para nuestro país si consideramos la importante presencia de esta última sustancia.

Todas imágenes de estructuras químicas presentadas en este reporte fueron realizadas con el programa ACD/ChemSketch (freeware)²⁵⁶.

2.2 Usos lícitos conocidos

Los análogos de benzofurano, como el 6-APB, fueron primeramente sintetizados con fines científicos en la búsqueda del rol que cumple la estructura química en los efectos de la droga MDA. Sin embargo, debido a sus graves efectos adversos estos no han sido empleados en terapias en humanos²⁵⁷. Por su parte, tampoco se conocen otros usos lícitos para las sustancias estudiadas, exceptuando su uso en investigación científica²⁵⁸.

2.3 Forma física y vías de administración

En cuanto a su presentación, estas sustancias pueden encontrarse en formas físicas sólidas, ya sea como comprimidos o polvos (sales de ácido clorhídrico) y pueden adquirirse en internet en

²⁵⁴Greene, L. (2013). Novel Psychoactive Substances, Benzofurans and Benzodifurans. Chap. 16, pp. 383-392.

²⁵⁵Nichols, D. (2012). Structure–activity relationships of serotonin 5-HT_{2A} agonists. Wiley Interdisciplinary Reviews: Membrane Transport and Signaling. Vol. 1, n°5, pp: 559-579.

²⁵⁶ ACD/ChemSketch (freeware) 2012 , Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canada, www.acdlabs.com.

²⁵⁷Monte, A. et al. (1993). Synthesis and Pharmacological Examination of Benzofuran, Indan, and Tetralin Analogues of 3,4-(Methylenedioxy)amphetamine. Journal of Medicinal Chemistry. Vol. 36, pp: 3700-3706.

²⁵⁸Advisory Council on the Misuse of Drugs. (2013). Benzofurans: A Review of the evidence of use and harm, Pp.9. Disponible en: http://www.drugsandalcohol.ie/21000/1/Benzofuran_compounds_report.pdf

páginas online^{259,260}. Usuarios han descrito que pueden ser identificadas gracias a la característica de la impresión de su comprimido “777”²⁶¹.

En cuanto a las vías de administración, estas se relacionan directamente a las formas físicas en las que se encuentran. Sobre ellas es posible señalar que la vía más común es la vía oral, siendo los comprimidos consumidos directamente con algún líquido o insuflados²⁶². La presentación en polvo, puede ser pesada e introducida en capsulas según las necesidades o experiencias de usuarios consumidores como ha sido mencionado en foros de internet no académicos, pero ampliamente reconocidos (Erowid)²⁶³.

2.4 Métodos de síntesis

La síntesis descrita por Monte *et al* y realizada en el año 1993, propone obtener 6-APB a partir de para-metoxianfetamina. La síntesis no es muy sencilla y comprende varios pasos o fases de desarrollo, por lo que necesitaría personal capacitado para poder obtener la NSP estudiada en este reporte. En la etapa A, se utilizaría las sustancias químicas: anhídrido trifluoroacético, trietilamina y cloruro de metileno, en la etapa B se utilizarían: cloruro de cloroacetilo y cloruro de aluminio, en la etapa C se utilizarían: tribromuro de boro y cloruro de metileno y finalmente para la etapa D se utilizarían: acetato de sodio, alcohol metílico, hidróxido de paladio, hidróxido de potasio y alcohol isopropílico²⁶⁴.

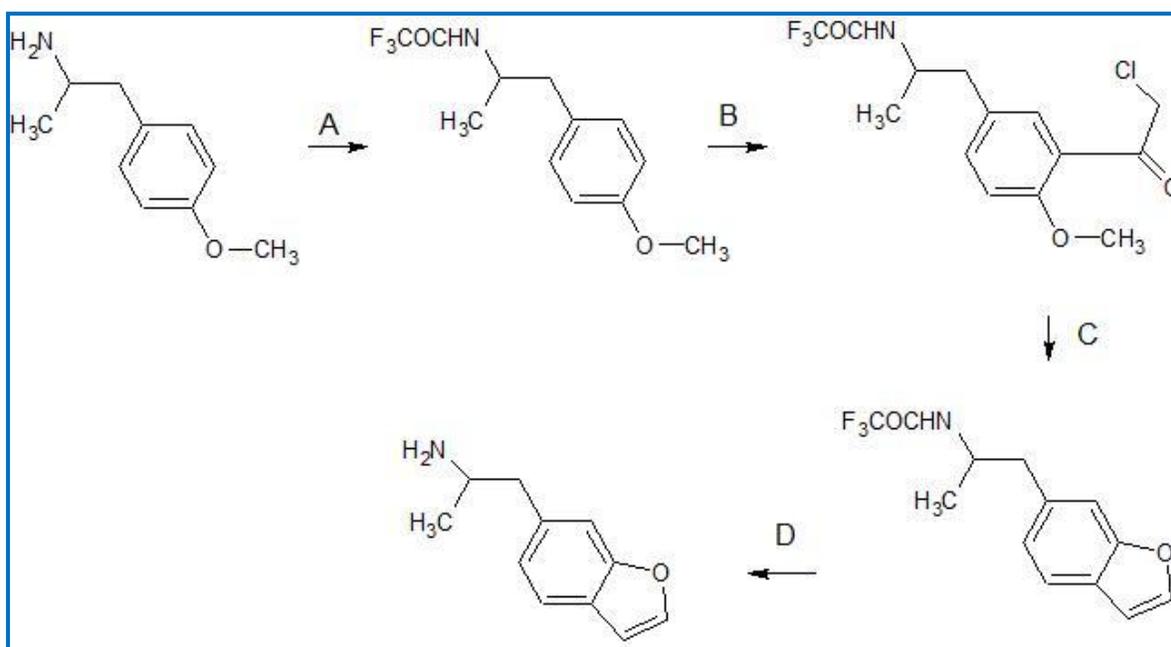


Figura N°4. Síntesis de 6-APB partir de para-metoxianfetamina

²⁵⁹Ministerio Del Interior y Seguridad Pública, Subsecretaría del Interior. Mesa Nacional de Nuevas Sustancias Psicoactivas (2015). Disponible en: <http://www.interior.gob.cl/media/2016/03/Informe-N-1-Mesa-NSP-Septiembre-2015.pdf>

²⁶⁰Ministerio Del Interior y Seguridad Pública, Subsecretaría del Interior. Mesa Nacional de Nuevas Sustancias Psicoactivas (2016). Disponible en: <http://www.subinterior.gob.cl/media/2017/03/INFORME-MESA-NSP-FINAL-2016.pdf>

²⁶¹ <https://erowid.org/experiences/exp.php?ID=94834>

²⁶²Dargan, P. (2013). Novel Psychoactive Substances. Classification, Pharmacology and Toxicology. pp: 1-440.

²⁶³Erowid. Erowid Experience Vaults. Disponible en: <https://erowid.org/experiences/exp.php?ID=88294>

²⁶⁴Monte, A. et al. (1993). Synthesis and Pharmacological Examination of Benzofuran, Indan, and Tetralin Analogues of 3,4-(Methylenedioxy)amphetamine. Journal of Medicinal Chemistry. Vol.36, pp:3700-3706.

Los análogos 6-EAPB y 6-MAPB son modificaciones estructurales a la NSP 6-APB por lo que si bien su síntesis no se describe de manera detalla en este reporte, es posible sugerir que ésta puede desarrollarse de manera similar a la descrita.

2.5 Precusores y sustancias químicas esenciales utilizadas

La síntesis descrita considera la utilización de la droga PMA (para-metoxianfetamina) como elemento clave, o precursor químico, para la consecución de derivados de benzofuranos.

Como ejemplo de las sustancias químicas esenciales empleadas en esta síntesis se pueden identificar: alcohol metílico, cloruro de metileno, hidróxido de potasio y alcohol isopropílico. Además, se emplearían otras sustancias como: anhídrido trifluoroacético, trietilamina, cloruro de cloroacetilo, cloruro de aluminio, tribromuro de boro, acetato de sodio e hidróxido de paladio, diclorometilmetil éter, cloruro de estaño, nitroetano, acetato de amonio, hidruro de litio y aluminio, tetrahidrofurano.

3. Efectos Farmacológicos y Otros

3.1 Farmacología

Como se indicó, la sustancia 6-APB pertenece a la familia de las feniletilaminas, particularmente al subgrupo denominado como benzofuranos. Estas sustancias son de origen sintético y se encuentran estructuralmente relacionados al MDMA, conocido comúnmente como éxtasis.

Por tratarse de sustancias recientemente aparecidas en el mercado ilícito de drogas de abuso, la bibliografía es limitada, sin embargo, existen algunos estudios que indican que el mecanismo de acción en el organismo del 6-APB involucra un aumento en los niveles de catecolaminas por liberación de las mismas y también por inhibición de su recaptación²⁶⁵. Esta evidencia sumado a lo descrito por los usuarios en los foros de drogas, indican que 6-APB provoca efectos a nivel de Sistema Nervioso Central similares a los inducidos por el consumo de MDMA (éxtasis).

Los efectos de los derivados de 6-APB son comparables con MDA y MDMA y por lo tanto se utilizan como estimulantes o entactógenas debido a sus efectos eufóricos y empatogénicos. Sin embargo, los usuarios también han reportado múltiples efectos adversos, por ejemplo, náuseas, bruxismo, sequedad de boca y ojos, insomnio, diarrea, ftofobia, palpitaciones, sofocos, cefalea, somnolencia y clonus de manos y pies. También se reportaron síntomas psicológicos, como alucinaciones visuales y auditivas, depresión, ansiedad, ataques de pánico, insomnio, paranoia y psicosis severa. En el Reino Unido, el 6-APB ha sido implicado en varias muertes desde 2011 confirmándose la presencia de la sustancia en muestras post-mortem²⁶⁶.

²⁶⁵Gov. UK. 6-APB and 5-APB: A review of the evidence of use and harm. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/204808/J_TCDO_report_on_5-6APB_and_NBOMe_compounds.pdf

²⁶⁶idem.

De manera general, los reportes de usuarios mencionan que la cantidad de consumo oral de los derivados de 6-APB oscila entre 60 y 150 mg y los efectos ocurren dentro de 1-2 horas después de la ingesta. Los usuarios reportan efectos hasta por 7 horas. Para la sustancia 6-EAPB la dosis va entre 50 a 150 mg, cuya duración de los efectos oscila entre 20 minutos hasta 1 a 10 horas en algunos casos. Para el caso de 6-EAPB las dosis por administración oral oscilan entre 50 mg hasta los 100 mg al igual que por la vía esnifada, llegando a durar los efectos en esta última hasta 10 horas.

3.2 Efectos terapéuticos

El estudio realizado por Rickli *et al.* menciona que las NSP 6-APB y el análogo de 6-EAPB fueron más potentes en su interacción con el transportador activo de dopamina (DAT, por sus siglas en inglés) comparado con MDMA y MDA. Además, el mecanismo de acción de estas NSP respecto a su acción sobre otros neurotransmisores, destaca su acción sobre la inhibición del transportador de serotonina (SERT) a concentraciones submicromolares y más potentemente que MDMA²⁶⁷. Esto demostraría un potencial efecto terapéutico estudiado por Monte *et al.*(1993), el cual hasta la fecha no se ha considerado como una alternativa terapéutica para posibles enfermedades del sistema nervioso central como la depresión²⁶⁸.

3.3 Efectos recreativos buscados

Como se mencionó anteriormente, el uso recreacional de los derivados de 6-APB son principalmente entactógenos, es decir que se produce una desinhibición en los usuarios que lo ingieren, además de aumento de empatía y sociabilidad, junto al efecto de alucinaciones que se desencadenan luego de la administración (oral o nasal).

En relación a las dosis administradas por los consumidores, están varían entre los 60 a 150 miligramos, no existiendo certeza de su composición, lo cual aumenta su riesgo, registrándose a la fecha una muerte por sobredosis el año 2011 en el Reino Unido²⁶⁹.

De acuerdo a la información disponible a partir de los foros de internet, las NSP 6-APB, 6-EAPB y 6-MAPB son utilizadas por la similitud de sus efectos a los derivados anfetamínicos²⁷⁰. Los usuarios comentan que su uso busca emular los efectos del éxtasis y otros estimulantes, sin embargo un gran número de usuarios indican que sus efectos estimulantes y sensibilizadores de sentidos no son superiores al del MDMA^{271 272}.

3.4 Efectos adversos y tóxicos identificados

Entre los efectos adversos que se han reportado para estas NSP se encuentran cuadros de náuseas, bruxismo, sequedad de boca y ojos, insomnio, diarrea, fotofobia, palpitaciones, sofocos,

²⁶⁷Rickli y Kopf. (2015). Pharmacological profile of novel psychoactive benzofurans. Br J Pharmacol. Vol. 172, nº 13, pp:3412-25.

²⁶⁸Monte, A. et al. (1993). Synthesis and Pharmacological Examination of Benzofuran, Indan, and Tetralin Analogues of 3,4-(Methylenedioxy)amphetamine. Journal of Medicinal Chemistry Vol. 36, pp: 3700-3706.

²⁶⁹Gov. UK. 6-APB and 5-APB: A review of the evidence of use and harm. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/204808/J_TCDO_report_on_5-6APB_and_NBOMe_compounds.pdf

²⁷⁰Rickli y Kopf. (2015). Pharmacological profile of novel psychoactive benzofurans. British journal of pharmacology. Vol. 172, nº13, pp: 3412-25.

²⁷¹Erowid. Erowid Experience Vaults. Disponible en: <https://erowid.org/experiences/exp.php?ID=93125>

²⁷²Erowid. Erowid Experience Vaults. <https://erowid.org/experiences/exp.php?ID=88294>

cefalea, somnolencia y clonus (movimientos violentos y confusos) de manos y pies. Además de estos trastornos físicos, se han reportado síntomas psicológicos, como alucinaciones visuales y auditivas, depresión, ansiedad, ataques de pánico, insomnio, paranoia y psicosis severa²⁷³.

El consumo de estas sustancias puede generar altos niveles de adicción en los consumidores, causando ataques de pánico, alucinación visual y auditiva, depresión, ansiedad, insomnio, psicosis severa, aumento de la sensibilidad, euforia, entre otras (esto es efecto adverso no recreativo). Una vez consumida estas sustancias su efecto se hace notar posterior a 1 a 2 horas del consumo, prolongándose por hasta 7 horas, dependiendo de las dosis administradas.

Los usuarios de la NSP 6-APB han informado que los efectos recreativos y adversos son comparables con MDMA, pero pueden llegar a ser superiores, entre los que se han mencionado son los siguientes: náuseas, estimulación simpaticomimética y agitación²⁷⁴. Uno de los primeros casos de intoxicación aguda mencionados sobre el uso de 6-APB, relaciona el uso concomitante con cannabis en donde se concluye el diagnóstico de psicosis y agitación con autolesión deliberada después del consumo oral de 6-APB y fumar marihuana²⁷⁵.

El 2015, un estudio publicado por McIntyre *et al.* concluye en sus resultados un caso de intoxicación con resultado de muerte por el consumo de alcohol más un benzofurano, específicamente 5-APB, en donde el paciente ingreso a emergencia asistólico y sin respiración²⁷⁶.

3.5 Prevalencia de consumo

El 2012 una encuesta privada (Global DrugSurvey), menciona sobre la prevalencia del consumo de benzofuranos, indicando que en el Reino Unido, el consumo “alguna vez en la vida”, alcanzaba un 3,2% del total de los encuestados²⁷⁷.

En cuanto a nuestro país, el Estudio Nacional de Drogas en Población General de Chile, publicado el año 2015, por el SENA, no contempló dentro de su encuesta el uso de benzofuranos.

3.6 Similitud con otras sustancias controladas

Las nuevas sustancias psicoactivas 6-APB, 6-EAPB y 6-MAPB tienen como objetivo producir los efectos de las drogas estimulantes y entactógenas, con un mecanismo de acción y efectos recreativos similar al éxtasis (MDMA). Actualmente, la sustancia MDMA se encuentra en la lista I del Decreto Supremo N° 867, del Ministerio del Interior.

4. Estatus Legal

²⁷³Greene, L. (2013). Benzofurans and Benzodifurans en Novel Psychoactive Substances: Classification, Pharmacology and Toxicology. Disponible en: <https://www.elsevier.com/books/novel-psychoactive-substances/dargan/978-0-12-415816-0>

²⁷⁴Rickli y Kopf. (2015). Pharmacological profile of novel psychoactive benzofurans. *British journal of pharmacology*. Vol. 172, nº13, pp: 3412-25.

²⁷⁵Chan. *et al.* (2013). Acute psychosis associated with recreational use of benzofuran 6-(2-aminopropyl)benzofuran (6-APB) and cannabis. *Journal of Medical Toxicology*. Vol. 9, pp: 278–281.

²⁷⁶McIntyre. (2015). Acute 5-(2-aminopropyl)benzofuran (5-APB) intoxication and fatality: a case report with postmortem concentrations. *Journal of analytical toxicology*. Vol. 39, nº2, pp: 156-9.

²⁷⁷Global Drug Survey (2013). 2012 Global Drug Survey. Disponible en: [http:// globaldrugsurvey.com/run-my-survey/2012-global-drug-survey](http://globaldrugsurvey.com/run-my-survey/2012-global-drug-survey)

4.1 Regulación Mundial

La NSP 6-APB se encuentra bajo control en países como Australia, Canadá y Nueva Zelanda, y ha sido incorporada en sus listados de sustancias ilegales, considerándola como un análogo del MDMA²⁷⁸. Además, es considerada ilegal en distintos países de Europa, tales como Alemania, Italia y Suecia²⁷⁹. Por su parte, en el Reino Unido desde el año 2014, esta sustancia y el 6-EAPB son calificadas como sustancias de la clase B en el listado temporal de drogas (TCDO) de la Ley de uso indebido de drogas de 1971, lo que las convierte en sustancias ilegales en cuanto a su posesión, como su producción, suministro y/o importación²⁸⁰.

Respecto a la NSP 6-MAPB, no se tiene conocimiento de su fiscalización en ningún país, salvo el control legal de análogos que existen en países como Estados Unidos²⁸¹.

4.2 Chile

4.2.1 Control Penal

Las NSP estudiadas no se hallan bajo control penal, toda vez que no se encuentran incorporadas en el Reglamento de la Ley N° 20.000.

4.2.2 Control Administrativo

Tampoco es posible aplicar medidas de fiscalización, desde que las NSP indicadas no se encuentran reguladas en los reglamentos sanitarios.

5. Recomendación

Por los motivos antes mencionados, este grupo de expertos recomienda incluir en la lista de sustancias contraladas del artículo 1 del Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior y Seguridad Pública, que aprueba reglamento de la ley N° 20.000 que sanciona el tráfico ilícito de estupefacientes y sustancias sicotrópicas, a las nuevas sustancias psicoactivas:

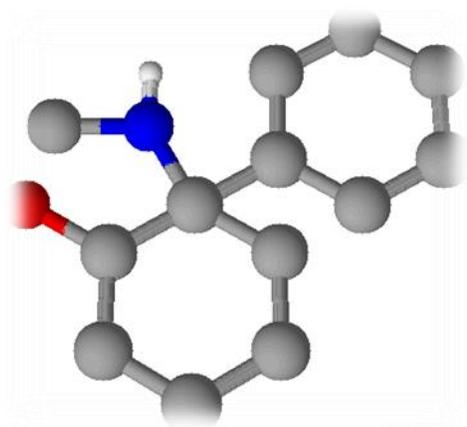
1. 6-APB
2. 6- EAPB
3. 6-MAPB

²⁷⁸New Zealand Legislation. (2018). Misuse of Drugs Act 1975. Disponible en: <http://www.legislation.govt.nz/act/public/1975/0116/latest/DLM436101.html>

²⁷⁹Constitución Sueca sobre reglamento de productos peligroso (2017). Förordning (1999:58) om förbud mot vissa hälsofarliga varor. Disponible en: <http://www.notisum.se/rnp/sls/fakta/a9990058.HTM>

²⁸⁰Gov. UK. (2013). Circular 008/2013: temporary class drug order on NBOMe and benzofuran. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/circular-temporary-class-drug-order-on-nbome-and-benzofuran>

²⁸¹Erowid. Erowid Experience Vaults. Disponible en: <https://www.erowid.org/experiences/exp.php?ID=99203>



INFORME N°5: SUSTANCIAS TIPO FENCICLIDINA

Descloroketamina

SUSTANCIAS TIPO FENCICLIDINA

Descloroketamina, O-PCE, 3-OH-PCE
y 3-MEO-PCP

EJEMPLOS DE NOMBRES COMERCIALES: DXE, Polvo de Ángel

FORMAS DE PRESENTACIÓN

Estas sustancias pueden encontrarse en formas sólidas, generalmente en polvos de color blanco (O-PCE) o cristales de color blanco-amarillo (descloroketamina).



VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Las formas más comunes son por vía nasal (inhalación) o por vía intramuscular



EFFECTOS ADVERSOS ASOCIADOS



Los efectos adversos más comunes que se presentan son: taquicardia, hipertensión, alteraciones mentales como desorientación, agitación y alucinaciones

Existen muertes relacionadas al consumo de 3-MeO-PCP

OTROS RIESGOS RELACIONADOS



El policonsumo de estas sustancias o la mezcla con más de una NSP con efectos disociativos, podría aumentar el riesgo de graves y mortales efectos sobre la salud

TOTAL NSP REPORTADAS

18

Grupo de NSP: Sustancias tipo fenciclidina

NSP estudiada: Descloroketamina

1. Antecedentes

1.1. Alcance del informe

En este reporte se estudiará la sustancia descloroketamina (2-(metilamino)-2-fenil-ciclohexanona), también conocida como DXE, una sustancia sintética derivada de ketamina y similar en cuanto a sus efectos y toxicología. Entre los efectos buscados por quienes la consumen se encuentran: disociación, anestesia y alucinaciones.

Esta sustancia, al igual que el compuesto del que deriva, están clasificadas como NSP del tipo “sustancias tipo fenciclidina”, un grupo pequeño (18 compuestos) si se comparada con otras familias ya estudiadas de las NSP^{282,283}. Sin embargo, a pesar de este antecedente, corresponden a sustancias ampliamente consumidas y riesgosas para la población. De hecho, en Chile durante el 2017, se incautaron cerca de 7.000 gramos de ketamina por parte de los cuerpos policiales y, alrededor del mundo, las muertes por sobredosis asociadas a esta sustancia se conocen desde los años 90²⁸⁴.

Sin perjuicio de lo anterior, el análisis propuesto puede ser utilizado para otras sustancias pertenecientes a la misma familia de las sustancias tipo fenciclidina que, por su configuración molecular y/o efectos, se consideren similares a las NSP estudiadas.

1.2. Introducción

1.2.1. Aparición de las sustancias

De manera similar a muchas de las sustancias clasificadas como NSP, la descloroketamina fue primeramente patentada en 1966 por laboratorios Parke-Davis and Company, en la búsqueda de tratamiento para infecciones víricas, fúngicas o como inmunomoduladores²⁸⁵. Desde la perspectiva ilícita, las primeras notificaciones sobre incautaciones de descloroketamina en UNODC, corresponden al año 2015 y se han repetido anualmente hasta el 2017, por lo que se puede considerar una droga relativamente nueva²⁸⁶.

²⁸²Ministerio Del Interior y Seguridad Pública, Subsecretaría del Interior. Mesa Nacional de Nuevas Sustancias Psicoactivas (2015). Disponible en: <http://www.interior.gob.cl/media/2016/03/Informe-N-1-Mesa-NSP-Septiembre-2015.pdf>

²⁸³Ministerio Del Interior y Seguridad Pública, Subsecretaría del Interior. Mesa Nacional de Nuevas Sustancias Psicoactivas (2016). Disponible en: <http://www.subinterior.gob.cl/media/2017/03/INFORME-MESA-NSP-FINAL-2016.pdf>

²⁸⁴Licata, Pierini y Popoli. (1994). A fatal ketamine poisoning. *Journal of Forensic Sciences*. Vol. 39, n°5, pp: 1314-1320.

²⁸⁵Calvin L Stevens. Aminoketones and methods for their production. Disponible en: <https://www.google.com/patents/US3254124>

²⁸⁶UNODC. Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>.

1.2.2 Panorama mundial

La NSP Descloroketamina fue reportada, según información de la UNODC, a través del Sistema de Alerta Temprana (EarlyWarningAdvisory) de Nuevas Sustancias Psicoactivas (NSP) por primera vez en el año 2015 en España, Hungría, Finlandia, Reino Unido y Holanda. Asimismo, ha sido detectada en muchas muestras vendidas como ketamina en España y Reino Unido²⁸⁷.

1.2.3 Situación en Chile

El Instituto de Salud Pública (ISP), confirmó en agosto de 2017 la presencia en Chile de la NSP descloroketamina.

2. Clasificación Química, Síntesis y/u Obtención

2.1 Estructura química base

La NSP descloroketamina o 2-(metilamino)-2-fenil-ciclohexanona, se trata de un análogo de ketamina. El prefijo “DES” es utilizado en nomenclatura química para indicar la ausencia de un grupo funcional, en el caso de descloroketamina, la ausencia de un grupo cloruro (cloro), en otras palabras, su estructura es igual a la ketamina, pero con un grupo cloruro menos en su estructura²⁸⁸.

Desde la perspectiva química, la NSP estudiada pertenece a una subclasificación denominada arilciclohexilaminas, sustancias que son reconocidas por sus efectos estimulantes, anestésicos/disociativos, alucinógenos y que también consideran otras drogas que actualmente se encuentran bajo control, como lo es la ketamina, metoxetamina y fenciclidina. Es importante destacar que, debido a su estructura y efectos, en algunos países se ha detectado la venta de esta sustancia como si fuese la sustancia controlada Ketamina, pero de mayor potencia y precio más elevado²⁸⁹.

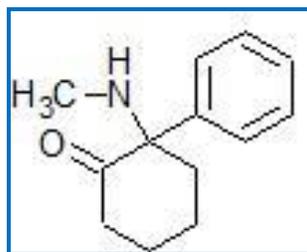


Figura N°1. Estructura química descloroketamina

²⁸⁷Energy Control. (2017). Alerta: descloroketamina vendida como ketamina en Barcelona. Disponible en: <http://energycontrol.org/analisis-de-sustancias/resultados/alertas/560-alerta-descloroketamina-vendida-como-ketamina-en-barcelona.html>

²⁸⁸Preferred IUPAC Names. (2004). Chap.1, pp: 1-94. Disponible en: <http://old.iupac.org/reports/provisional/abstract04/BB-prs310305/Chapter1.pdf>

²⁸⁹Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra. (2016). Información de Sustancia Peligrosa Descloroketamina. Disponible en: <http://www.navarra.es/NR/rdonlyres/A14B7962-99D2-43FB-BC9D7640D4A10E8E/341698/INFORMACIONDESUSTANCIAPELIGROSA.pdf>

Todas las imágenes de estructuras químicas presentadas en este reporte fueron realizadas con el programa ACD/ChemSketch (freeware)²⁹⁰.

2.2 Usos lícitos conocidos

No se conocen usos lícitos para la sustancia descloroketamina, sin embargo, ketamina si presenta usos terapéuticos en nuestro país. De hecho, en la actualidad existen 3 registros sanitarios vigentes para productos que presentan esta sustancia en su composición y que se emplean para la obtención de anestesia de corta duración en pacientes²⁹¹.

2.3 Forma física y vías de administración

Esta sustancia podría ser comercializada como sal clorhidrato. Físicamente es un polvo de fina granulometría de color blanquecino²⁹². En cuanto a su presentación, estas sustancias pueden encontrarse en formas físicas sólidas, como polvos (minerales de cristales) o solidos cristalinos más conglomerados y pueden adquirirse en internet en páginas online de proveedores mencionados en informes anteriores^{293 294 295 296}.

En relación a las vías de administración, estas se relacionan directamente a las formas físicas en las que se encuentran. Sobre ellas es posible señalar que la forma más común es la vía nasal, donde el polvo o los cristales son esnifados o insuflados por la nariz. Los usuarios indican que genera menor irritación que la ketamina al esnifarse^{297 298}. Además se ha descrito la vía de administración por vaporización²⁹⁹ e incluso por vía parenteral, luego de la solubilización de los cristales³⁰⁰. Todas las experiencias anteriormente descritas se han consultado en foros de internet.

2.4 Métodos de síntesis

La similitud estructural entre la descloroketamina y ketamina, pueden indicarnos que la síntesis podría abarcar las misma ruta o método, solo diferenciándose en la incorporación del cloro identificado en la figura N°2.

²⁹⁰ ACD/ChemSketch (freeware) 2012, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canada, www.acdlabs.com.

²⁹¹ISP. Sistema de consulta de Productos Registrados. Disponible en: <http://registrosanitario.ispch.gob.cl/>

²⁹²Drug Enforcement Administration. (2017). Deschloroketamine. Disponible en: <http://www.swgdrug.org/Monographs/Deschloroketamine.pdf>

²⁹³Research group nederland. Disponible en: <https://www.researchgroupnederland.com/product/deschloroketamine-dxe/>

²⁹⁴ Plant Feed Shop. Deschloroketamine / DXE /2'-Oxo-PCM . Disponible en: <http://www.plantfeedshop.com/dxe-deschloroketamine.html>

²⁹⁵ Medical Shop. Deschloroketamine 2'-Oxo-PCM (Crystals). Disponible en: <https://www.buychemshop.com/product/deschloroketamine-2-oxo-pcm-crystals/>

²⁹⁶ Erowid. Erowid Experience Vaults. Disponible en: <https://erowid.org/experiences/exp.php?ID=110457>

²⁹⁷ Erowid. Erowid Experience Vaults. Disponible en: <https://erowid.org/experiences/exp.php?ID=108116>

²⁹⁸ Erowid. Erowid Experience Vaults. Disponible en: <https://erowid.org/experiences/exp.php?ID=109175>

²⁹⁹ Erowid. Erowid Experience Vaults. Disponible en: <https://erowid.org/experiences/exp.php?ID=108896>

³⁰⁰ Erowid. Erowid Experience Vaults. Disponible en: <https://erowid.org/experiences/exp.php?ID=107008>

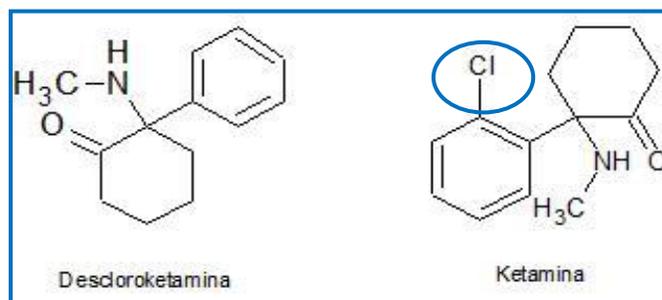


Figura N°2. Comparación de la estructura química de la descloroketamina vs la ketamina

Considerando que la información de síntesis de descloroketamina es limitada, en el presente informe se analizará la síntesis de ketamina.

La ketamina fue sintetizada por primera vez en 1962 por Calvin Stevens en laboratorios Parke-Davis (actualmente Pfizer) como anestésico alternativo a la fenciclidina. La primera etapa de la síntesis considera la reacción de Grignard entre 2-clorobenzonitrilo y bromuro de ciclopentilmagnesio para dar 1-(2-clorobenzoil) ciclopentano³⁰¹. Es en esta fase es donde podría utilizarse como precursor al benzonitrilo en vez de 2-clorobenzonitrilo para obtener 1-(2-benzoil) ciclopentano. Las siguientes fases serían de bromación, con la consiguiente reacción en una solución acuosa de metilamina para formar el derivado metilimino y la hidrólisis del átomo de bromo terciario. Finalmente la última fase sería el reordenamiento de expansión de anillo, calentándolo con decalina³⁰². Se debe reiterar que lo anterior, corresponde a un método propuesto en base a la síntesis de ketamina y por lo tanto no corresponde a una metodología testada para obtener descloroketamina.

³⁰¹ Sriram, D. y Yogeeswari, P. Medicinal Chemistry. Pearson , Delhi (2010)

³⁰² Hin, Wa y Ping. (2016). Ketamine (Chemistry Project Drug). H. drug manufacturing factory ketamine. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/ketamine#section=Use-and-Manufacturing>

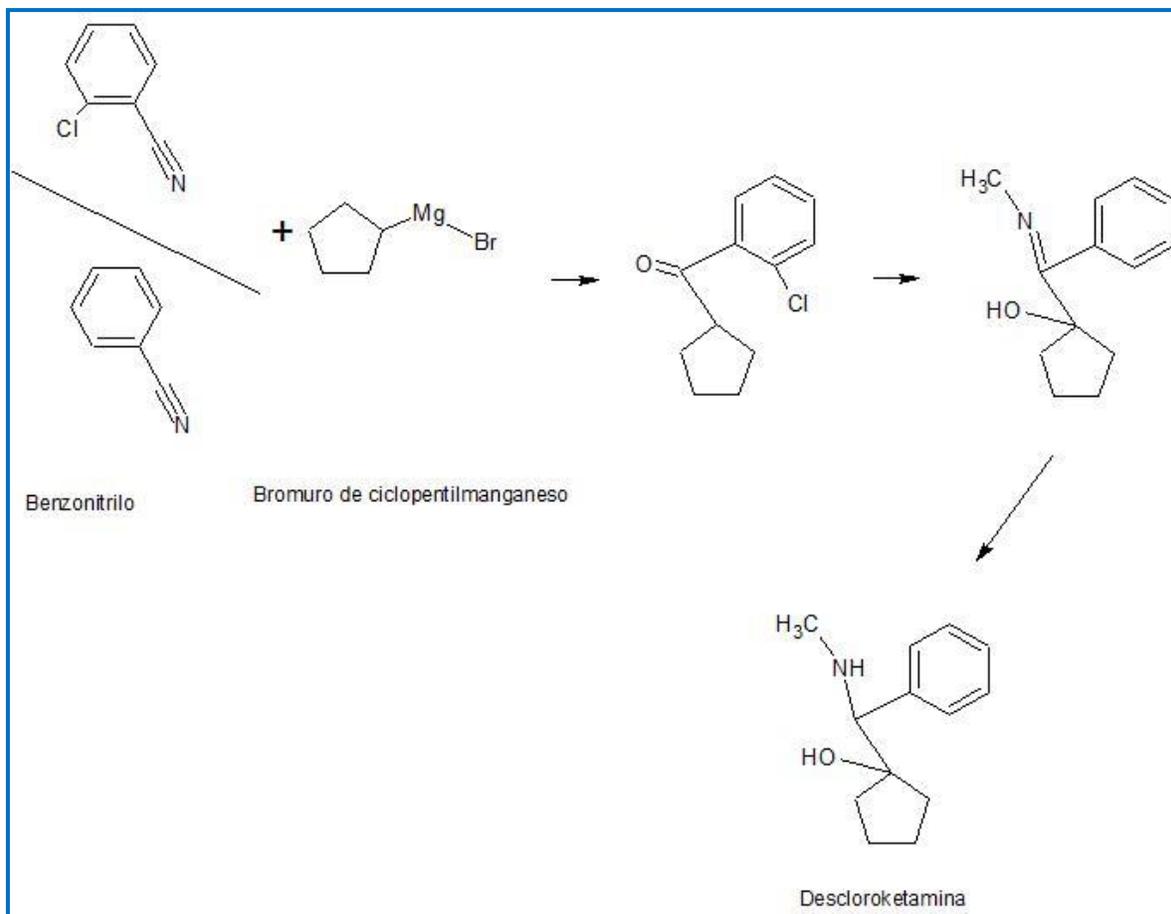


Figura N°3. Síntesis propuesta de descloroketamina a partir de benzonitrilo y bromuro de ciclopentilmagnesio

2.5 Precursores y sustancias químicas esenciales utilizadas

La síntesis de ketamina de Calvin Stevens (1962), considera la utilización de 2-clorobenzonitrilo y bromuro de ciclopentilmagnesio, precursores claves para la obtención de ketamina. El precursor sin el halógeno cloro (benzonitrilo) podría utilizarse en la síntesis de descloroketamina.

En cuanto a las sustancias químicas esenciales, se pueden identificar: ácido clorhídrico y benceno. Además, también se identificó la presencia de otras sustancias químicas como: bromo (reactivo), metilamina, decahidronaftaleno (decalina) y tetrahidrofurano.

3. Efectos Farmacológicos y Otros

3.1 Farmacología

La descloroketamina, al igual que la ketamina presenta efectos disociativos, anestésicos y alucinógenos. Estos efectos derivan de su mecanismo de acción sobre el receptor NMDA (N-metil-D-aspartato). Al igual que otras arilciclohexilamina, descloroketamina bloquea el receptor NMDA

(N-metil-D-aspartato), logrando una inhibición de la excitación neuronal, lo que a su vez causaría una falta de respuesta del sistema, llevando finalmente a la generación de anestesia³⁰³. Este tipo de anestesia sería aquella que produce el estado disociativo descrito por los usuarios y que además puede ser acompañada por la ocurrencia de hipnosis, efectos psicotomiméticos y antidepresión³⁰⁴. Además de los efectos descritos, el uso de esta sustancia resulta más peligroso debido a que presenta propiedades inmunosupresoras³⁰⁵.

Adicionalmente, otras NSP han sido detectadas en nuestro país que mantienen un perfil de acción farmacológico similar a la descloroketamina. Específicamente nos estamos refiriendo a las sustancias: O-PCE (descloro-N-etilketamina), 3-HO-PCE (3-Hidroxietiliclidina) y 3-MeO-PCP (3-Metoxifenciclidina). Estas sustancias también pertenecen a la familia de las ariciclohexilaminas, y mediante el mismo mecanismo descrito previamente, producirán efectos analgésicos, disociativos y estimulantes/eufóricos en sus consumidores.

Las NSP tipo N-Etil-1-fenilciclohexilamina (PCE), como es el caso para O-PCE y 3-HO-PCE (figura N°1), han demostrado que la sustitución del anillo de piperidina de PCP por una etilamina, podría entregar una mayor potencia que las sustancias tipo PCP (fenciclidina)³⁰⁶. Por su parte, 3-MeO-PCP corresponde a un análogo de la sustancia controlada fenciclidina, sobre la cual se ha estudiado que la sustitución en la posición 3 por un grupo metoxilo, ayudara a que los efectos de la sustancia sean similares a los de PCP³⁰⁷.

De manera relevante, y aunque no corresponde a las sustancias previamente mencionadas, un estudio conducido por Bäckberg et.al. (2015) demostró que dos sustancias similares a las estudiadas 3-MeO-PCE y 4-MeO-PCP, mantienen una significativa afinidad por el transportador de serotonina, lo que no sería habitual en drogas análogas de la fenciclidina y a su vez explicaría sus mayores efectos disociativos y de alteración de la percepción de los sentidos³⁰⁸. Esto demuestra uno de los riesgos de la NSP, toda vez que un ligero cambio en su estructura molecular, incluso isómeros (p.ej. 4-MeO-PCP) podrá transformar un tipo de droga en otro de efectos disimiles, exponiéndolo al riesgo de consumir algo no esperado.

3.2 Efectos terapéuticos

Actualmente, la NSP descloroketamina se encuentra en estudio como un medicamento con propiedades de tipo antibacteriano e inmunosupresor, sin embargo estos aún se encuentran en desarrollo y no han sido suficientes para validar su uso por parte de la FDA (Food and Drug Administration)³⁰⁹. Adicionalmente, por sus efectos analgésicos y antidepresivos, los análogos

³⁰³Zorumski, C., Izumi, Y. y Mennerick, S. (2016). Ketamine: NMDA Receptors and Beyond. The Journal of neuroscience: the official Journal of the Society for Neuroscience. Vol.36, n°44, pp: 11158-11164.

³⁰⁴Sleigh, J. et. al. (2014). Ketamine – More mechanisms of action than just NMDA blockade. Trends in Anaesthesia and Critical Care. Vol.4, n° 2-3, pp: 76-81.

³⁰⁵Detlef Preiss y Akos Tatar.(1998). Use of 2-methylamino-2-phenylcyclohexanone for the treatment of bacterial, fungal, virus or protozoan infections as well as for immunomodulation. Disponible en: <https://www.google.com/patents/US5811464>

³⁰⁶Morris y Wallach. (2014). From PCP to MXE: a comprehensive review of the non-medical use of dissociative drugs. Drug testing and analysis. Vol. 6, n°7, pp: 614-32.

³⁰⁷Structure-Activity Relationships (SAR) of PCP analogs. Disponible en: <http://www.lycaem.org/rhodium/chemistry/pcp/sar.html>

³⁰⁸Bäckberg, M., Beck,O. y Helander A. (2015). Phencyclidine analog use in Sweden—intoxication cases involving 3-MeO-PCP and 4-MeO-PCP from the STRIDA project. Clinical Toxicology. Vol. 53, n°9, pp:856-64.

³⁰⁹Detlef Preiss y Akos Tatar.(1998). Use of 2-methylamino-2-phenylcyclohexanone for the treatment of bacterial, fungal, virus or protozoan infections as well as for immunomodulation. Disponible en: <https://www.google.com/patents/US5811464>

de PCP podrían también ser estudiados con fines terapéuticos. Sin embargo, actualmente ninguna de las sustancias mantiene usos terapéuticos u otros usos lícitos conocidos.

3.3 Efectos recreativos buscados

El uso recreativo de descloroketamina, PCE, O-PCE o 3-HO-PCE tiene como fin provocar alucinaciones y un estado disociativo. En este último el usuario siente que se desprende de su cuerpo³¹⁰.

Si bien los usuarios suelen comentar sobre sus efectos disociativos, también se le atribuyen efectos que pueden sensibilizar los sentidos, sobre todo auditivo y visual, pudiendo aumentar y disminuir en una misma experiencia³¹¹³¹².

3.4 Efectos adversos y tóxicos identificados

Una de las principales referencias que se posee sobre los efectos adversos asociados a estas sustancias analgésicas/disociativas es la Ketamina. Por ejemplo, consecuencias no deseadas que han sido descritas luego del consumo de estas sustancias son alucinaciones, disforia, ansiedad, insomnio y desorientación. Efectos tóxicos más graves consideran depresión en la función respiratoria, neurotoxicidad, modificación en los vasos sanguíneos del cerebro, problemas motrices y cardiovasculares³¹³.

Estos efectos tóxicos pueden llevar a fatalidades, de hecho en el Reino Unido hasta el año 2012, el número de muertes por consumo de ketamina bordeaba los 20 cada año³¹⁴.

En particular para las sustancias estudiadas, usuarios que comparten sus experiencias en foros en línea donde relatan sus experiencias sobre el consumo de drogas, destacan la importancia de consumir la sustancia descloroketamina bajo estricta dosificación para obtener efectos recreativos regulares, sin embargo al superar esas dosis los sujetos que se auto administran esta NSP pueden presentar los siguientes efectos adversos³¹⁵:

- Aletargamiento
- Sensación de un estado entre el ciclo de sueño y vigilia
- Afasia
- Amnesia retrograda
- Paranoia
- Pérdida de conciencia

³¹⁰Frison. et al. (2015). Characterization of the designer drug descloroketamine (2-methylamino-2-phenylcyclohexanone) by gas chromatography/mass spectrometry, liquid chromatography/high-resolution mass spectrometry, multistage mass spectrometry, and nuclear magnetic resonance. Rapid communications in mass spectrometry : RCM. Vol. 30, n°1, pp: 151–160.

³¹¹Erowid. Erowid Experience Vaults. Disponible en: <https://erowid.org/experiences/exp.php?ID=107832>

³¹²Erowid. Erowid Experience Vaults. Disponible en: <https://erowid.org/experiences/exp.php?ID=110286>

³¹³Toxicology Data Network (TOXNET). Ketamine. Disponible en: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+2180>

³¹⁴Advisory Council on the Misuse of Drugs. (2013). Ketamine: a review of use and harm (2013). Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/264677/ACMD_ketamine_report_dec13.pdf

³¹⁵ <https://erowid.org/experiences/exp.php?ID=109771>

Por su parte, 3-MeO-PCP y su isómero 4-MeO-PCP, se han asociado a diversos casos de intoxicación en Europa, específicamente en Suecia, donde se estudiaron 59 casos confirmados de consumo de 3-MeO-PCP y 4-MeO-PCP. Los efectos más comunes fueron, taquicardia, hipertensión, alteraciones mentales como desorientación, agitación y alucinaciones. No obstante, el policonsumo de estas sustancias o la mezcla con más de una NSP con efectos disociativos, podría aumentar el riesgo de graves y mortales efectos sobre la salud³¹⁶. También en Suecia, se han identificado al menos 7 muertes por el consumo de 3-MeO-PCP³¹⁷.

3.5 Prevalencia de consumo

El consumo de descloroketamina comenzó a manifestarse en foros desde hace poco tiempo (fines del 2015), por lo que actualmente no fue posible encontrar información sobre prevalencia de dicha NSP. Sin embargo, en el informe publicado por la Organización Mundial de la Salud en el 2012, se indica la prevalencia del uso de ketamina, la cual se ha relacionado su uso con poblaciones específicas. Además se informó, por ejemplo, que en Australia y Dinamarca tiene un porcentaje de uso entre 1-2%³¹⁸.

En cuanto a nuestro país, el Estudio Nacional de Drogas en Población General de Chile, publicado el año 2015, por el SENDA, no contempló dentro de su encuesta el uso de O-PCE, 3-OH-PCE y 3-MeO-PCP o descloroketamina. Sin embargo, la CICAD en su informe sobre el Uso de Drogas en las Américas (2015) señala que la prevalencia de consumo de sustancia como la ketamina en nuestro país es del 0,1% para la población general durante su vida³¹⁹.

3.6 Similitud con otras sustancias controladas

Las nuevas sustancias psicoactivas descloroketamina, O-PCE, 3-HO-PCE, 3-MeO-PCP y 4-MeO-PCP tiene como objetivo producir los efectos que producen las drogas disociativas, con un mecanismo de acción y efectos recreativos similar a la fenciclidina, metoxietamina y ketamina, las que se encuentran bajo control en la lista I del Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior.

4. Estatus Legal

4.1 Regulación Mundial

La descloroketamina es una sustancia que desde el año 2005 se considera ilegal en Letonia, a través del Reglamento sobre Estupefacientes Controlados, Sustancias Sicotrópicas y Precursores N° 847 del Consejo de Ministros (Anexo 1)³²⁰.

³¹⁶Bäckberg et al. (2015). Phencyclidine analog use in Sweden, intoxication cases involving 3-MeO-PCP and 4-MeO-PCP from the STRIDA project. *Clinical toxicology : the official journal of the American Academy of Clinical Toxicology and European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists*. Vol. 53, n°9, pp: 856-864.

³¹⁷Johansson, A. et al (2017). A non-fatal intoxication and seven deaths involving the dissociative drug 3-MeO-PCP. *Forensic science international*. Vol 275, pp: 76-82

³¹⁸World Health Organization. (2012). Ketamine review. pp: 2-6. Disponible en: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/4.2.2ExpertreviewKetaminecriticalreview.pdf

³¹⁹Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas (CICAD). Informe del Uso de Drogas en las Américas: 2015. Disponible en: <http://www.cicad.oas.org/apps/Document.aspx?id=3209>

³²⁰E. Lavrinovich. (2005). Directrices metodológicas Reglamento N° 847 del Consejo de Ministros. Disponible en: www.legislation.gov.uk/uksi/2013/239/pdfs/uksi_20130239_en.pdf

En el Reino Unido es ilegal su posesión, producción, suministro y/o importación, por cuanto ha sido calificada el año 2013 como una sustancia de la clase B en La Ley de abuso de drogas de 1971³²¹.

Por su parte, en el año 2014 en Suecia se propuso, que las NSP 3-MeO-PCP y 4-MeO-PCP (estructuralmente relacionadas con las sustancias reguladas por medicamentos PCP, Metoxetamina y ketamina) fueran sometidas a control. También en Europa (República Checa), se añadió 3-MeO-PCP a la lista 4 de sustancias psicotrópicas. En el Reino Unido se encuentra cubierto el control de la NSP 3-HO-PCE tanto por el Misuse Drug Act (1971) como por el Psychoactive Drug Act (2016)^{322,323}

4.2 Chile

4.2.1 Control Penal

Las sustancias descloroketamina, 3-MeO-PCP, O-PCE y 3-HO-PCE no se hallan bajo control penal, toda vez que no se encuentran incorporadas en el Reglamento de la Ley N° 20.000.

5.2.1 Control Administrativo

Tampoco es posible aplicar medidas de fiscalización, desde que las NSP indicadas no se encuentran reguladas en los reglamentos sanitarios.

5. Recomendación

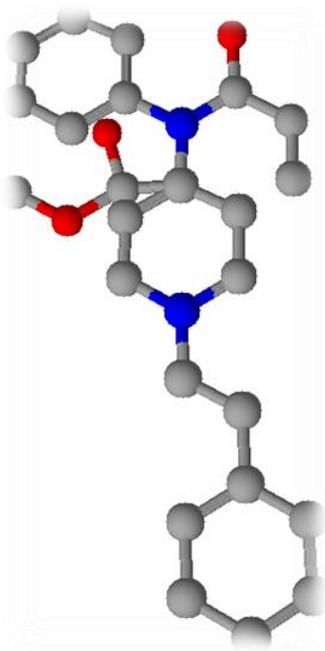
Por los motivos antes mencionados, este grupo de expertos recomienda incluir en la lista de sustancias contraladas del artículo 1 del Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior y Seguridad Pública, que aprueba reglamento de la ley N° 20.000 que sanciona el tráfico ilícito de estupefacientes y sustancias sicotrópicas, a la nueva sustancia psicoactiva:

1. Descloroketamina.
2. 3-MeO-PCP
3. O-PCE
4. 3-HO-PCE

³²¹E. Lavrinovich. (2005). Directrices metodológicas Reglamento N° 847 del Consejo de Ministros. Disponible en: www.legislation.gov.uk/uksi/2013/239/pdfs/uksi_20130239_en.pdf

³²² Gov. UK. Psychoactive Substances Act 2016. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/collections/psychoactive-substances-bill-2015>

³²³ Legislation.gov.uk. Misuse of Drugs Act 1971. Disponible en: <https://www.legislation.gov.uk/ukpga/1971/38/contents>



INFORME N°6: OTRAS SUSTANCIAS

2-MeO-difenidina, Carfentanilo, Butirfentanilo, Etizolam, 4-MeTMP, HDEP-28

OTRAS SUSTANCIAS

2-MEO-DIFENIDINA, BUTIRFENTANILO, CARFENTANILO, ETIZOLAM, 4-METMP Y HDEP-28

EJEMPLOS DE NOMBRES COMERCIALES: Bf, Cf, Wildnil, Benzos

FORMAS DE PRESENTACIÓN

Estas sustancias pueden encontrarse en formas sólidas, como polvo fino de color blanco (2-MeO-difenidina)



VÍAS DE CONSUMO

Pueden ser usadas por vía nasal (insuflada), o incluso, a través de vaporizaciones (Butirfentanilo)



EFFECTOS ADVERSOS ASOCIADOS



En el caso de 2-MeO-difenidina, puede causar desorientación y amnesia anterógrada, seguido de taquicardia, hipertermia, ataque de pánico y convulsiones. En las intoxicaciones causadas por butirfentanilo se ha observado una toxicidad opioide clásica

El consumo de estas NSP se ha asociado a muertes

OTROS RIESGOS RELACIONADOS



En el caso de carfentanilo y otros análogos de fentanilo, se ha mencionado su alta toxicidad, incluso en bajas dosis en usuarios experimentados.

Su uso concomitante con otras NSP disociativas aumentan los riesgos de muerte

TOTAL NSP REPORTADAS

154

Grupo de NSP: Otras Sustancias (disociativas)

NSP estudiada: 2-MeO-difenidina

1. Antecedentes

1.1 Alcance del informe

La clasificación “otras sustancias” entre las NSP, da cuenta de un grupo misceláneo de sustancias que debido a sus diferentes estructuras químicas no pueden ser clasificadas bajo una misma denominación³²⁴. Dentro de las sustancias incluidas en esta categoría se pueden encontrar estimulantes, opioides sintéticos y agentes disociativos. Estas últimas son drogas relevantes para nuestro país, especialmente debido al aumento en la aparición e incautaciones de sustancias con los mismos efectos. Específicamente: descloroketamina, ketamina, metoxetamina, 3-MeO-PCP, O-PCE y 3-HO-PCE.

La sustancia química analizada en el presente reporte es clasificada por UNODC como perteneciente a la familia de “otras sustancias” y posee también efectos disociativos. Particularmente, nos estamos refiriendo a la NSP 2-MeO-difenidina, también conocida como metoxifenidina o MXP.

1.2 Introducción

1.2.1 Aparición de la sustancia

Esta nueva sustancia psicoactiva fue estudiada y publicada por G.D. Searle & Co. (actualmente una marca registrada de laboratorios Pfizer) en 1989, en una patente en la que se probó como un tratamiento para lesiones neurotóxicas³²⁵. Desde su dimensión de droga de abuso, comenzó a reportarse en Europa el año 2013 en Finlandia y Francia, ocasionando intoxicaciones reportadas en países como Suecia (2015) en donde los efectos adversos informados fueron similares a los de sustancias como metoxetamina y ketamina^{326 327}. Desde el primer año en que fue detectada, sus notificaciones al sistema de alerta temprana de Naciones Unidas, se han repetido anualmente hasta el 2017³²⁸.

³²⁴(UNODC).Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Other substances. Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/SubstanceGroup/Details/01f2d3e0-91d1-4406-87db-e7129d40a371>

³²⁵ Gray y Cheng (1989). Patent 0346791, Preparation of “1,2-diarylethylamines for treatment of neurotoxic injury”. Disponible en: <https://patents.google.com/patent/EP0346791B1/en>

³²⁶(UNODC).Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>

³²⁷Helander, Beck y Bäckberg. (2015). Intoxications by the dissociative new psychoactive substances diphenidine and methoxphenidine. *Clinical toxicology : the official journal of the American Academy of Clinical Toxicology and European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists*. Vol. 53,n°5, pp: 446-453.

³²⁸(UNODC).Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>

1.2.2 Panorama Mundial

Metoxifenidina estaría siendo comercializada como una alternativa a la ketamina. Por ejemplo, en España se han encontrado en muestras de ketamina, adulteradas con otras NSP, como metoxifenidina y metoxetamina. Estas sustancias disociativas pueden producir efectos de mayor duración y potencia que la ketamina³²⁹.

Los avisos de incautaciones han sido emitidos desde diversos lugares del mundo, pero especialmente desde Europa y Asia. Los primeros fueron realizados desde Francia y Finlandia. Mientras que el año 2015, ya se había extendido a países como Japón.

1.2.3 Situación en Chile

El Instituto de Salud Pública (ISP), informó la detección de metoxifenidina. Las incautaciones de sustancias con características disociativas se han hecho relevantes en nuestro país. Solo el 2017, se identificaron 4 nuevas sustancias con estas características (entre ellas la aquí estudiada) y las incautaciones de ketamina aumentaron de manera considerable durante los últimos años.

2. Clasificación Química, Síntesis y/u Obtención

2.1 Estructura química base

La metoxidifenidina o 1-[1-(2-metoxifenil)-2-feniletil]piperidina, bajo denominación IUPAC³³⁰ es una droga perteneciente a la familia de NPS denominada “otras sustancias”, cuya aparición en el mercado pareciera buscar proveer a los consumidores de este tipo de sustancias de una alternativa no controlada a la fenciclidina, metoxietamina o la ketamina.

Desde su perspectiva química, es una droga de diseño de la clase de las diariletilaminas, un grupo de moléculas que son utilizadas en un amplio rango de áreas terapéuticas como antidepresivos, antiépiléptico, analgésico y neuroprotector. La metoxidifenidina por su parte, comparte algunas características estructurales con la fenciclidina (PCP)³³¹, actúa inhibiendo la recaptación de dopamina y norepinefrina y es un antagonista selectivo de receptores NMDA, lo que sería responsable de sus efectos subjetivos. Bajo condiciones normales de presión y temperatura es un sólido granulado de color blanco. Puede encontrarse también en su forma de sal clorhidrato³³².

³²⁹Energy Control. (2017). Falsas ketaminas con sustancias nuevas de riesgos desconocidos. Disponible en: <https://energycontrol.org/analisis-de-sustancias/resultados/alertas/555-falsas-ketaminas.html>

³³⁰ International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)

³³¹Hofer, K. et al. (2014). Acute toxicity associated with the recreational use of the novel dissociative psychoactive substance methoxphenidine. *Clinical toxicology : the official journal of the American Academy of Clinical Toxicology and European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists*. Vol. 52, n°10, pp: 1288-1291.

³³²Drug Enforcement Administration. (2016). Methoxphenidine. pp: 1-6. Disponible en: <http://www.swgdrug.org/Monographs/Methoxphenidine.pdf>

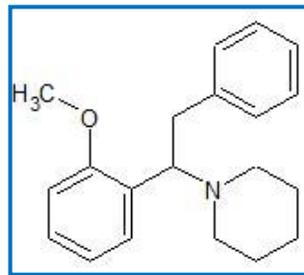


Figura N°1. Estructura química de 2-MeO-difenidina

Esta sustancia es un análogo metoxilado de la también NSP difenidina, una droga anestésica con propiedades disociativas similares a ketamina y fenciclidina.

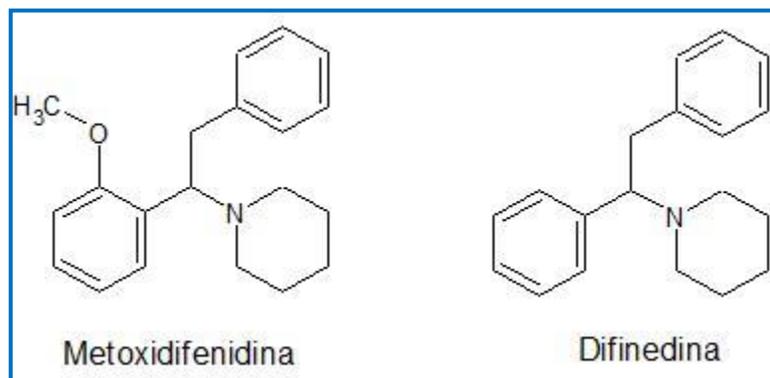


Figura N°2. Comparación de la estructura química de 2-MeO-difenidina vs difenidina

Es debido a esta similitud, que el presente informe considerara también a la NSP, difenidina.

Todas imágenes de estructuras químicas presentadas en este reporte fueron realizadas con el programa ACD/ChemSketch (freeware)³³³.

2.2 Usos lícitos conocidos

Actualmente metoxidifenidina no mantiene registros como sustancia de usos lícitos en países como Estados Unidos o España. Por su parte, el ISP (Instituto de Salud Pública) en Chile no mantiene aprobado un registro para el uso de esta NSP. Esta situación de réplica para su análogo difenidina.

³³³ ACD/ChemSketch (freeware) 2012 , Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canada, www.acdlabs.com.

2.3 Forma física y vías de administración

En cuanto a su presentación, estas sustancias pueden encontrarse en formas sólidas, generalmente en polvos y pueden adquirirse en internet en páginas online^{334 335}. Se describe como un polvo fino de color blanco³³⁶.

En cuanto a las vías de administración, es posible señalar que la forma más común es la vía nasal, siendo insuflada o aspirada³³⁷. Algunos usuarios han utilizado incluso la vía rectal³³⁸. Todas las experiencias anteriormente descritas se han consultado en foros de internet, como por ejemplo Erowid.

2.4 Métodos de síntesis

Es limitada la información sobre la síntesis de esta NSP, sin embargo, existe información sobre la síntesis del análogo difenidina. Según la información descrita por los autores Wallachet *al.* Es posible sintetizar difenidina a partir de síntesis 2,2-difeniletanamina utilizando una preparación 1,4-dibromobutano en presencia de carbonato de potasio y trietilamina (TEA)³³⁹.

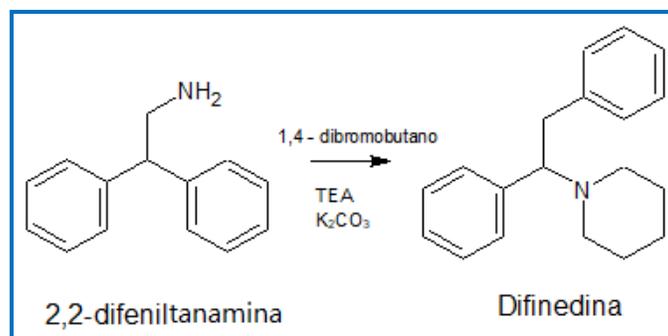


Figura N°3. Síntesis de Difenidina a partir de 2,2-difeniletanamina

2.5 Precursores y sustancias químicas esenciales utilizadas

La síntesis considera la utilización del precursor 2,2-difeniletanamina. En cuanto a las sustancias químicas esenciales se puede identificar: carbonato de potasio. Además, también se emplearían: trietilamina y 1,4-dibromobutano.

3. Efectos Farmacológicos y Otros

³³⁴ Smokeys Chem Site. Diphenidine Powder. Disponible en: <https://www.smokeyschemsite.com/diphenidine-powder>

³³⁵ Research Chemicals. Disponible en: <https://rcnetchemicals.com/methoxphenidine.html>

³³⁶ Cheap MDPV. Methoxphenidine (MXP). Disponible en: <https://www.cheap-mdpv.com/methoxphenidine.html>

³³⁷ Erowid. Erowid Experience Vaults. Disponible en: <https://erowid.org/experiences/exp.php?ID=94373>

³³⁸ Erowid. Erowid Experience Vaults. Disponible en: <https://erowid.org/experiences/exp.php?ID=96796>

³³⁹ Jason Wallach. (2014). Preparation and characterization of the 'research chemical' diphenidine, its pyrrolidine analogue, and their 2,2-diphenylethyl isomers. Drug Testing and Analysis. Vol. 7, n°5, pp: 358-367.

3.1 Farmacología

Desde 1989 se publica el uso de esta sustancia, primero como una alternativa de estudio para el tratamiento en personas con daño neurológico, sin embargo, su investigación para usos lícitos posteriormente se detuvo y comenzó su empleo como droga de abuso.

Ambas sustancias mencionadas en este reporte actúan principalmente como antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA)³⁴⁰. Los efectos que se producen por el consumo han sido descritos como cercanos a problemas de carácter mental como la esquizofrenia³⁴¹. También se describen efectos subjetivos como: sensación de relajación y disociación del cuerpo³⁴².

Pero esta no sería la única forma en que estas sustancias actúan sobre el organismo. De hecho, un estudio conducido por Luethi et. Al. (2017) propone, en base a estudios *in vitro*, que metoxifenidina tiene un mecanismo de acción, en base a la unión a transportadores de neurotransmisores como serotonina, adrenalina y, especialmente, norpinefrina. Estos efectos aumentan la concentración de aquellos neurotransmisores y se genera un incremento en cantidad de ellos en el sistema nervioso central. Estas acciones tienen como consecuencia la aparición de sus efectos típicos como: estimulación, euforia y empatía.³⁴³

Las dosis de consumo reportadas por usuarios van entre 30-120 miligramos. El comienzo de la acción se presenta en los primeros 30 minutos, con una duración aproximada de 6 a 8 horas.

3.2 Efectos terapéuticos

La farmacología de los agonistas y antagonistas de los receptores de NMDA (como difenidina y 2-Meo-difenidina) es bastante compleja y afecta a diversos sistemas y procesos en el organismo humano³⁴⁴. Es por esto que los potenciales usos terapéuticos de las sustancias que interactúan con estos receptores son también variados. Dentro de sus posibles usos se menciona el control del daño cerebral producido durante periodos de anoxia o isquemia asociada con apoplejía, paro cardíaco o asfixia perinatal³⁴⁵. También se han propuesto como posibles usos el tratamiento de convulsiones, epilepsia, dolores neuropáticos, adicciones y esquizofrenia³⁴⁶.

Sin embargo, a pesar de lo señalado sobre difenidina y 2-Meo-Difenidina, no se conocen propuestas para emplearlos terapéuticamente o en otros usos lícitos.

3.3 Efectos recreativos buscados

En el caso de la NSP 2-MeO difenidina, el uso recreativo buscado por los consumidores es obtener un efecto disociativo, en donde tras la autoadministración de la sustancia, los usuarios comentan como si el cuerpo se desprendiera de la persona. Los efectos de carácter disociativos son

³⁴⁰Luethi, D. et. al (2013). Effects of the new psychoactive substances diclofensine, diphenidine, and methoxphenidine on monoaminergic systems. *Pharmaceuticals*. Vol.6, pp: 251-268

³⁴¹Mulle y Jacobs. (2010). *Handbook of the Behavioral Neurobiology of Serotonin*. Academic Press.

³⁴²Gov. UK. Frank-ketamine. Disponible en: <http://www.talktofrank.com/drug/ketamine>

³⁴³Luethi, D. et. al (2013). Effects of the new psychoactive substances diclofensine, diphenidine, and methoxphenidine on monoaminergic systems. *Pharmaceuticals*. Vol.6, pp: 251-268

³⁴⁴Gonda, X. (2012). Basic Pharmacology of NMDA Receptors. *Current Pharmaceutical Desing*. Vol.18, n°12, pp: 1558-1567

³⁴⁵dem.

³⁴⁶dem.

altamente adictivos. Pueden producir efectos entactógenos a bajas dosis, en donde los usuarios han mencionado tener alucinaciones. Destacan algunos efectos mencionados por los usuarios en foros como Erowid: euforia, sensación de felicidad, efectos estimulantes^{347 348 349}.

3.4 Efectos adversos y tóxicos identificados

Los autores Elliot, Brand y Wallach (2015) publicaron un reporte que daba cuenta de las primeras muertes asociadas al consumo de 2-MeO-difenidina. En un primer caso, un sujeto de 34 años fue encontrado fallecido en su hogar, en donde se encontró una sustancia (polvo blanco) que luego fue identificado como “metoxifenidina”. Otros dos casos involucraron sujetos de sexo masculino de 34 y 38 años. En ambos se asoció la causa de muerte directamente con la ingesta de 2-MeO-difenidina³⁵⁰.

Experiencias descritas en foros de internet no académicos, se describen los siguientes efectos adversos: desorientación y amnesia anterógrada, seguido de taquicardia, hipertermia, ataque de pánico y convulsiones^{351 352 353}.

En el caso de la difenidina, también se han descrito muertes asociadas a su consumo. En particular, Kusano et al (2017), describe una intoxicación fatal por el consumo asociado de Difenidina y otra 5F-ADB³⁵⁴. Asociado al consumo de este grupo de NSP también se ha detectado la ocurrencia de rabdomiólisis y daño severo de hígado³⁵⁵, taquicardia, hipertensión e inconciencia³⁵⁶.

3.5 Prevalencia de consumo

Actualmente es limitada la información sobre consumo de metoxifenidina y por lo tanto no es fácil conocer datos sobre la prevalencia de consumo. Sin embargo, es posible identificar el consumo de otras sustancias similares a modo de pauta. Por ejemplo, el consumo de la NSP metoxetamina en el Reino Unido alcanza 4,2% en los últimos 12 meses, mientras que en los Estados Unidos, el porcentaje llegaba a 1,5%³⁵⁷.

En cuanto a nuestro país, el Estudio Nacional de Drogas en Población General de Chile, publicado el año 2015, por el SENDA, no contempló dentro de su encuesta el uso de metoxifenidina. Sin embargo, la CICAD en su informe sobre el Uso de Drogas en las Américas (2015) señala que la

³⁴⁷ Erowid. Erowid Experience Vaults. Disponible en: <https://erowid.org/experiences/exp.php?ID=106320>

³⁴⁸ Erowid. Erowid Experience Vaults. Disponible en: <https://erowid.org/experiences/exp.php?ID=108188>

³⁴⁹ Erowid. Erowid Experience Vaults. Disponible en: <https://erowid.org/experiences/exp.php?ID=108263>

³⁵⁰ Elliott y Brand y Wallach. (2015). First Reported Fatalities associated with the Research Chemical 2-Methoxydiphenidine”. *Journal Of Analytical Toxicology*. Vol. 39, pp: 287-293.

³⁵¹ Erowid. Erowid Experience Vaults. Disponible en: <https://erowid.org/experiences/exp.php?ID=110086>

³⁵² Erowid. Erowid Experience Vaults. Disponible en: <https://erowid.org/experiences/exp.php?ID=108617>

³⁵³ Erowid. Erowid Experience Vaults. Disponible en: <https://erowid.org/experiences/exp.php?ID=108043>

³⁵⁴ Kusano, M. et al (2017). Fatal intoxication by 5F-ADB and diphenidine: Detection, quantification, and investigation of their main metabolic pathways in humans by LC/MS/MS and LC/Q-TOFMS. Drug testing and analysis. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28544560>

³⁵⁵ Lam, R. et. al. (2016). Severe rhabdomyolysis and acute kidney injury associated with methoxyphenidine. *Clinical Toxicology*. Vol.54, n°5, pp: 464-465

³⁵⁶ Helander, A., Beck, O. y Bäckberg M. (2015). Intoxications by the dissociative new psychoactive substances diphenidine and methoxyphenidine. Helander, Beck y Bäckberg. (2015). Intoxications by the dissociative new psychoactive substances diphenidine and methoxyphenidine. *Clinical toxicology : the official journal of the American Academy of Clinical Toxicology and European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists*. Vol.53, n°5, pp: 446-453.

³⁵⁷ Dargan, P. (2013). *Novel Psychoactive Substances*. London: Academic Press.

prevalencia de consumo de sustancias como ketamina en nuestro país es del 0,1% para la población general durante su vida³⁵⁸.

3.6 Similitud con otras sustancias controladas

La nueva sustancia psicoactiva metoxifenidina tiene como objetivo producir los efectos que producen las drogas disociativas, con un mecanismo de acción y efectos recreativos similar a ketamina y fenciclidina. Actualmente, las sustancias ketamina y fenciclidina se encuentran en la lista I Decreto Supremo N° 867, del Ministerio del Interior.

4. Estatus Legal

4.1 Regulación Mundial

La Metoxifenidina es una sustancia considerada ilegal en el Reino Unido desde 2016. Asimismo, se considera una sustancia prohibida en países como Canadá y Suecia^{359 360}.

4.2 Chile

4.2.1 Control Penal

En nuestro país, carece de control en la ley de drogas N°20.000, por no encontrarse individualizada en el Decreto Supremo N°867, la sustancia anteriormente pormenorizada.

4.2.2 Control Administrativo

De igual forma, metoxifenidina no figura en los listados sanitarios de nuestro país: Reglamento de Estupefacientes, N°404, y Reglamento de Productos Sicotrópicos, N°405, ambos de fecha 20 de febrero de 1984.

5. Recomendación

Por los motivos antes mencionados, este grupo de expertos recomienda incluir en la lista de sustancias controladas del artículo 1 del Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior y Seguridad Pública, que aprueba reglamento de la ley N° 20.000 que sanciona el tráfico ilícito de estupefacientes y sustancias sicotrópicas, a la nuevas sustancias psicoactivas:

1. Metoxifenidina
2. Difenidina

³⁵⁸ Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas (CICAD). Informe del Uso de Drogas en las Américas: 2015. Disponible en: <http://www.cicad.oas.org/apps/Document.aspx?Id=3209>

³⁵⁹ Government of Canada. (2016). Regulations Amending the Food and Drug Regulations (Parts G and J — Lefetamine, AH-7921, MT-45 and W-18). Disponible en: www.gazette.gc.ca/rp-pr/p2/2016/2016-06-01/html/sor-dors106-eng.html

³⁶⁰ Informes de Salud Pública de Suecia. (2015). Fler ämnen föreslås bli klassade som narkotika eller hälsofarlig vara. Disponible en: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/nyheter-och-press/nyhetsarkiv/2015/mars/fler-amnen-foreslas-bli-klassade-som-narkotika-eller-halsofarlig-vara/>

Grupo de NSP: Otras Sustancias (opioides sintéticos)

NSP estudiadas: Butirfentanilo y Carfentanilo

1 Antecedentes

1.1 Alcance del informe

Los análogos de fentanilo, sustancias clasificadas NSP del grupo “otras sustancias”, se han transformado en uno de los grupos más problemáticos dentro del fenómeno de las drogas sintéticas alrededor del mundo. Por ejemplo, durante Marzo del 2017, UNODC dedicó el volumen N°17 de la actualización del programa Global Smart a fentanilo y sus análogos³⁶¹. En este reporte da cuenta sobre el gran número de muertes alrededor del mundo asociadas al consumo de estas sustancias, siendo Estados Unidos el país más representativo de esta situación³⁶². Pero el fenómeno, no solo involucra una cantidad estable de este tipo de NSP, sino que la variedad de drogas de esta clasificación, notificada a Naciones Unidas, ha crecido de manera constante durante los últimos años, añadiendo un grado mayor de dificultad al problema³⁶³.

Las sustancias químicas analizadas en este informe corresponden a butirfentanilo y carfentanilo. Estas son consideradas opioides sintéticos análogos del fentanilo.

A pesar que ninguna de ellas ha sido identificada en nuestro país, la preocupación que existe a nivel mundial sobre este tipo de sustancias, junto con las acciones que se están llevando a cabo por organismos internacionales para su control, hacen que su estudio sea recomendable.

1.2 Introducción

1.2.1 Aparición de la sustancia

Los antecedentes recopilados indican que un importante número de análogos de fentanilo han sido sintetizados desde el año 1963³⁶⁴. Sin embargo, no pudo obtenerse una fecha exacta de la primera aparición o mención de la sustancia butirfentanilo en la literatura académica o informes oficiales. Por otro lado, la información sobre su incautación como droga de abuso, comenzó a notificarse el año 2015 especialmente en Europa. Desde aquella fecha, sus incautaciones han sido informadas a Naciones Unidas anualmente hasta la fecha de elaboración del presente informe³⁶⁵.

³⁶¹UNODC. (2017). Fentanyl and its analogues explored in the Global SMART. Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Announcement/Details/8c90aa33-25c7-4bd3-b575-59a1ca2e9d35>.

³⁶²Idem.

³⁶³UNODC. (2017). World Drug Report 2017: Opioid market in a constant state of change. Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Announcement/Details/ff4b4da3-1220-49e3-8010-aadf7206572e>

³⁶⁴ Vucković, S. (2009). Fentanyl Analogs: Structure-Activity-Relationship Study. Current Medicinal Chemistry. Vol.16, n°19, pp: 2468-2479.

³⁶⁵UNODC. Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>.

Por su parte, carfentanilo habría sido sintetizado por laboratorios Janssen en el año 1974 y siendo utilizado en medicina veterinaria desde el año 1996, aunque nunca ha sido aprobado su uso en humanos³⁶⁶. Los registros de Naciones Unidas no muestran incautaciones de esta sustancia desde su arista de droga de abuso. Esto se debería principalmente, a que la sustancia es un producto de uso veterinario en la actualidad.

1.2.2 Panorama Mundial

La NSP butirfentanilo fue reportada, según información de la UNODC, a través del Sistema de Alerta Temprana de Naciones Unidas de Nuevas Sustancias Psicoactivas (NPS) por primera vez en el año 2015 en Suecia, Suiza, Finlandia, Canadá, Estados Unidos y China³⁶⁷.

Por su parte, carfentanilo, no ha sido notificado al sistema de alerta temprana de UNODC, a pesar de ser reconocido como una droga de abuso y haber sido vinculada a un número importante de muertes por su consumo. Una de las razones para esto, podría ser su condición de analgésico comercial (veterinario) que lo diferenciaría de las sustancias habitualmente notificadas como NSP a Naciones Unidas.

1.2.3 Situación en Chile

La distribución y uso de fármacos con base en fentanilo está normado por el Instituto de Salud Pública. No hay referencias de la aparición de butirfentanilo y carfentanilo en Chile.

2. Clasificación Química, Síntesis y/u Obtención

2.1 Estructura química base

Las sustancias Butirfentanilo y Carfentanilo corresponden a N-fenil-N-[1-(2-feniletíl)piperidin-4-il]butanamida y Metil 1-(2-feniletíl)-4-[fenil(propionil)amino]-4-piperidinacarboxilato, respectivamente en nomenclatura IUPAC. El butirfentanilo, es una sustancia sintética, potente agonista de los receptores opioides y análogo de la sustancia controlada fentanilo. No posee esteroisómeros y muchas de sus propiedades físicas, como punto de fusión y solubilidad, aún no han sido determinadas³⁶⁸. Por su parte, carfentanilo es una sustancia que debido a su estructura, que considera la incorporación de un grupo carbometoxi en la estructura base del fentanilo, ha sido estimada como uno de los opíodes sintéticos más potentes, siendo unas 10.000 veces más potente que la morfina^{369,370}.

³⁶⁶WHO. (2017). WHO recommends the most stringent level of international control for synthetic opioid carfentanil. Disponible en: www.who.int/medicines/news/2017/WHO-recommends-most-stringent-level-int-control/en/

³⁶⁷UNODC. Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>.

³⁶⁸WHO. (2016). Butyrfentanyl Review Report. pp: 1-17. Disponible en: http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/4.2_Butyrfentanyl_CritReview.pdf

³⁶⁹Vardanyan, R. y Hruby, V. (2014). Fentanyl-related compounds and derivatives: current status and future prospects for pharmaceutical applications. Future Medicinal Chemistry. Vol. 6, n°4, pp:385-412.

³⁷⁰UNODC. (2017). Fentanyl and its analogues - 50 years on. Disponible en: https://www.unodc.org/documents/scientific/Global_SMART_Update_17_web.pdf

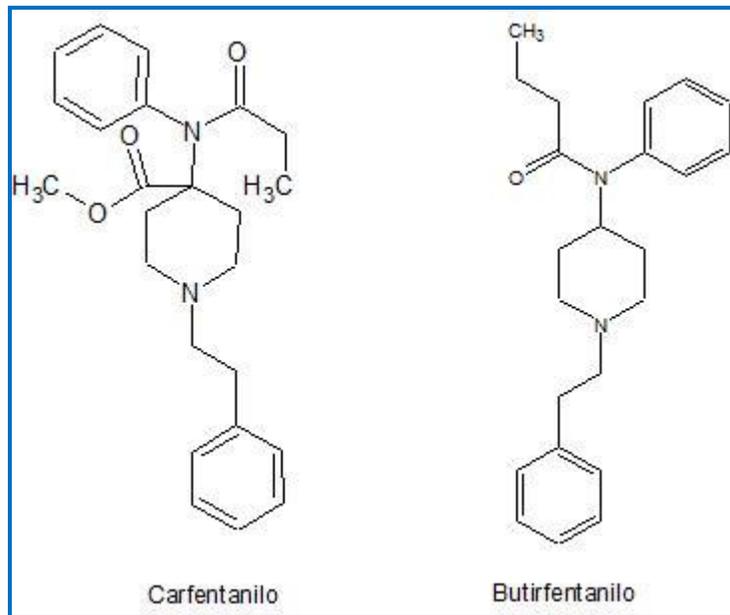


Figura N°1. Estructura química de butirfentanilo y carfentanilo

Tanto butirfentanilo como carfentanilo mantienen una estrecha similitud con su análogo fentanilo, un potente analgésico opiode sintético. Se diferencian por la inclusión de una butanamida en vez de la propanamida presente en el fentanilo. Además, carfentanilo tiene incorporado un grupo éster respecto a las otras dos moléculas.

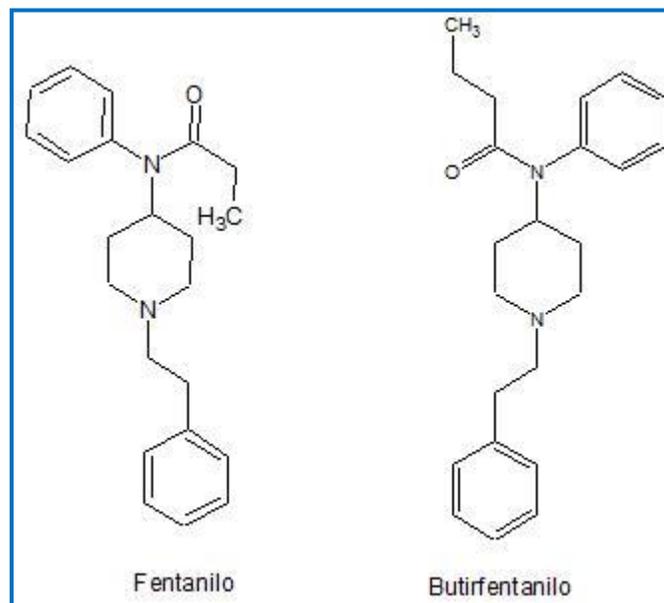


Figura N°2. Comparación de la estructura química de butirfentanilo vs fentanilo

2.2 Usos lícitos conocidos

Estas sustancias no se encuentran aprobadas para usos médicos, ni tienen tampoco uso industrial reconocido. Sin embargo, carfentanilo es empleado como un tranquilizante en animales de gran tamaño, además, podría utilizarse en medicina nuclear, especialmente como radiotrazador en tomografía de emisión de positrones (TEP)³⁷¹.

Todas imágenes de estructuras químicas presentadas en este reporte fueron realizadas con el programa ACD/ChemSketch (freeware)³⁷².

2.3 Forma física y vías de administración

En cuanto a su presentación, estas sustancias pueden encontrarse en formas sólidas, generalmente en polvos y pueden adquirirse en internet en páginas online^{373 374}.

En cuanto a las vías de administración, estas se relacionan directamente a las formas físicas en las que se encuentran. Algunos usuarios solubilizan el polvo para administrárselo, a través de vaporizaciones³⁷⁵. Se utiliza también en presentaciones en spray nasal y vías clásicas para analgésicos opioides (intravenoso)³⁷⁶. Todas las experiencias anteriormente descritas se han consultado en foros de internet no académico, pero ampliamente reconocidos (Erowid).

2.4 Método de síntesis

La síntesis de butirfentanilo se describió por primera vez por laboratorios Janssen (1961)³⁷⁷. El precursor para una serie de análogos de fentanilos es N-Bencil-4-piperidina³⁷⁸. En el proceso se utilizan sustancias químicas como diclorometano, cianoborohidruro sódico y tolueno. Además, se ha descrito la utilización de 2 precursores químicos, N-fenietil-4-piperidona (NPP) y 4-anilino-N-fenietilpiperidina (ANPP) en la elaboración clandestina de fentanilo³⁷⁹

³⁷¹ WHO. (2017). CARFENTANIL. Critical Review Report. Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-ninth Meeting. Geneva. Disponible en: http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/CriticalReview_Carfentanil.pdf

³⁷² ACD/ChemSketch (freeware) 2012, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canada, www.acdlabs.com.

³⁷³ ChingLabs: Chinese Research Chemical Vendor. Disponible en: <https://chinglabs.com/butyr-fentanyl/>

³⁷⁴ IVOLABS. Butyr-Fentanyl EUR. Disponible en: <https://www.ivolabs.com/butyr-fentanyl.html>

³⁷⁵ Erowid. Erowid Experience Vaults. Disponible en: <https://erowid.org/experiences/exp.php?ID=109306>

³⁷⁶ WHO. (2016). Butyrfentanyl Review Report. pp: 1-17. Disponible en: http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/4.2_Butyrfentanyl_CritReview.pdf

³⁷⁷ Idem.

³⁷⁸ Giron, R. (2002). Synthesis and opioid activity of new fentanyl analogs. Life Sciences. Vol 71, n° 9, pp: 1023 – 1034.

³⁷⁹ International Narcotic Control Board (INCB). (2016). Precursors and chemicals frequently used in the illicit manufacture of narcotic drugs and psychotropic substances. Chap2. Inclusion of two precursors of fentanyl in Table I of the 1988 C.

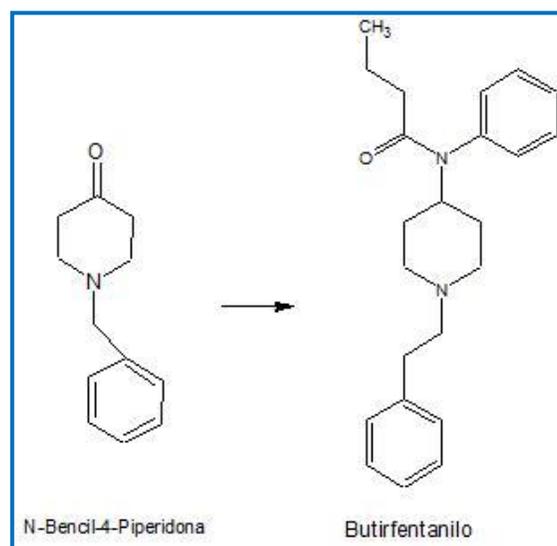


Figura N°3. Síntesis de Butirfentanilo a partir de N-Bencil-4-piperidona

En el caso de la síntesis de carfentanilo, se menciona en Erowid un precursor similar al de butirfentanilo, fenetil-4-piperidona, el cual se mezcla con sustancias químicas como, anilina, ácido acético, cianuro de potasio, hidróxido de amonio y cloroformo entre otras sustancias³⁸⁰.

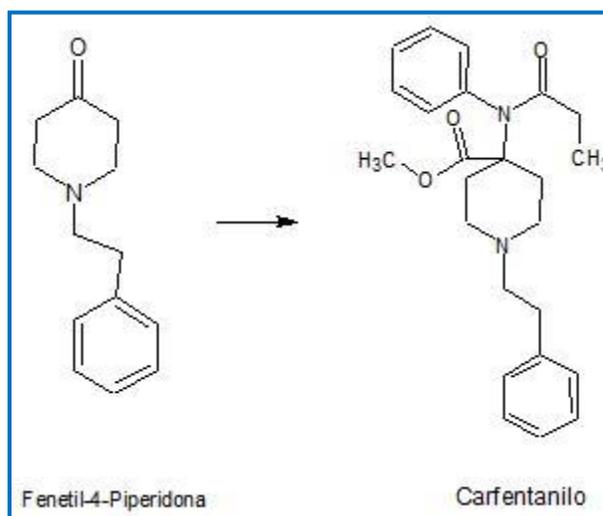


Figura N°3. Síntesis de Carfentanilo a partir de Fenetil-4-piperidona

2.5 Precusores y sustancias químicas esenciales utilizadas

La síntesis considera la utilización de los precursores N-Bencil-4-piperidona y fenetil-4-piperidona para producir butirfentanilo y carfentanilo respectivamente.

³⁸⁰ Erowid. Erowid Experience Vaults. Disponible en: <https://erowid.org/archive/rhodium/chemistry/carfentanil.html>

En cuanto a las sustancias químicas esenciales, se pueden identificar: diclorometano y tolueno. A estas se suma cianoborohidruro sódico.

3. Efectos Farmacológicos y Otros

3.1 Farmacología

Los analgésicos del tipo opioide, como lo son las NSP aquí tratadas, corresponden a una familia de sustancias farmacológicamente activas, las que al emplearse terapéuticamente, juegan un importante rol en el manejo del dolor en diversas patologías y procedimientos³⁸¹. La interacción de opioides (p.ej. morfina) con las estructuras conformacionales del sistema opioide endógeno (receptores mu, delta y kappa) lleva a la inhibición o disminución de la sensación del dolor en seres vivos³⁸².

Mediante aquella interacción, las NSP del tipo opioide sintético aquí se analizan: butirfentanilo, carfentanilo y otros de igual relevancia internacional, por ejemplo: U-47700, también ejercen sus efectos estupefacientes^{383, 384, 385}. Es necesario mencionar, que desde este punto se incorporará al estudio el opioide sintético U-47700. Esto, pues a pesar de no ser un análogo de fentanilo, es también un opioide sintético y además, ha sido recientemente incautado en nuestro país.

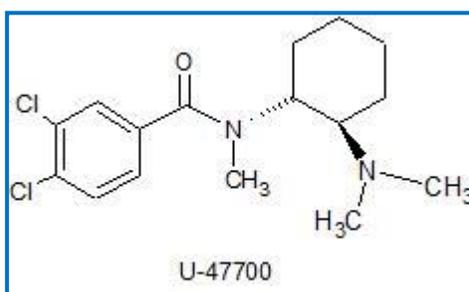


Figura N°4. Estructura molecular del opioide sintético U-47700

A pesar de la diferencia estructural de una de las NSP, todas actúan como agonistas del receptor mu del sistema opioide, de manera principal, aunque también interaccionarían con los receptores kappa y delta del mismo sistema^{386,387,388}. Específicamente, la actuación sobre estos receptores se ha asociado a ciertos efectos fisiológicos que pueden ser distinguidos como consecuencia del consumo de estas sustancias como drogas de abuso. Por ejemplo: el receptor mu está asociado a

³⁸¹Ghelardini, C., Di Cesare, L. y Bianchi, E. (2015). The pharmacological basis of opioids. Clinical cases in mineral and bone metabolism : The official journal of the Italian Society of Osteoporosis, Mineral Metabolism, and Skeletal Diseases. Vol.12, n°3, pp: 219-221.

³⁸² Holden, JE. et al (2005). The endogenous opioid system and clinical pain management. AACN clinical issues. Vol.16, n°3, pp: 291:301.

³⁸³World Health Organization (WHO). (2017). Carfentanil.Critical Review Report.Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-ninth Meeting.Geneva. Disponible en: http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/CriticalReview_Carfentanil.pdf

³⁸⁴World Health Organization (WHO).(2016). Butyrfentanyl (Butyrylfentanyl).Critical Review Report.Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-eighth Meeting.Geneva. Disponible en: http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/4.2_Butyrfentanyl_CritReview.pdf

³⁸⁵ WHO.(2016). U-47700. Critical Review Report.Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-eighth Meeting.Geneva. Disponible en: http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/4.1_U-47700_CritReview.pdf

³⁸⁶Trescot, A. et.al. (2008). Opioid pharmacology.Pain physician. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18443637>

³⁸⁷ Cole. et al. (2015). Butyrfentanyl overdose resulting in diffuse alveolar hemorrhage. Pediatrics. Vol.135, n°3, pp: 740-3.

³⁸⁸Woods. et al. (1987). Evaluation of new compounds for opioid activity: 1987 Annual report. Problem of drug dependence. National Institute on Drug Abuse; pp: 543-90.

la generación de euforia, analgesia, miosis, depresión respiratoria y confusión. Por su parte kappa y delta, traducirían su acción en analgesia, disminución en la demanda de oxígeno y disforia³⁸⁹.

A pesar de los efectos comunes que presentarían estas NSP, su afinidad hacia los receptores mencionados determinaría la potencia comparativa con la que ellos actúan. De hecho, butirfentanilo sería considerablemente más potente que morfina aunque menos que fentanilo³⁹⁰. Por su parte, carfentanilo es uno de los opioides sintéticos más potentes que se conocen, y sería 10.000 veces más potentes que morfina y 100 veces más que fentanilo, esto cuenta como una de las características que lo tienen como una de las sustancias que causan mayor número de muertes por sobredosis de opioides^{391,392}. Finalmente, U-47700, un análogo del opioide AH-7921 (ya controlado en DS N° 867), sería unas 7,5 veces más potente que la morfina³⁹³.

En cuanto a los efectos farmacológicos del butirfentanilo, carfentanilo y U-47700, estos son similares a los de fentanilo. Es decir: euforia, estados de ánimo alterados, somnolencia, y depresión respiratoria³⁹⁴. Sin embargo, estos se presentarían con ciertas variaciones debido a las diferentes potencias anteriormente señaladas.

3.2 Efectos terapéuticos

Para la sustancia butirfentanilo no tiene indicaciones médicas aprobadas y se utiliza con propósitos recreacionales al imitar los efectos de fentanilo, provocando euforia, cambios en estado de ánimo y mareos entre otros. En cuanto a carfentanilo es empleado como un tranquilizante en animales de gran tamaño, además podría utilizarse en medicina nuclear, especialmente como radiotrazador en tomografía de emisión de positrones (TEP). Su producción solo es para propósitos de investigación.

3.3 Efectos recreativos buscados

Los usuarios consumen o se auto administran butirfentanilo, carfentanilo y U-47700 en búsqueda de efectos similares a los producidos por los opiáceos clásicos como morfina y heroína. En experiencias comentadas en foros no científicos como Erowid, los usuarios destacan que sus efectos recreativos son euforia y sedación y en comparación con otros opiáceos como heroína, es menor su intensidad como efecto eufórico³⁹⁵.

3.4 Efectos adversos y tóxicos identificados

Los efectos adversos agudos derivados del consumo de opioides se asocian principalmente a la rigidez muscular, dificultades respiratorias, náuseas, sensación de sedación y afectación de la

³⁸⁹Terrie. (2011). An Overview of Opioids. Pharmacy Times. Disponible en: <http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2011/june2011/an-overview-of-opioids>

³⁹⁰ WHO.(2016). Butyrfentanyl (Butyrylfentanyl).Critical Review Report.Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-eighth Meeting.Geneva. Disponible en: http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/4.2_Butyrfentanyl_CritReview.pdf

³⁹¹UNODC. Fentanyl and its analogues - 50 years on. Disponible en: https://www.unodc.org/documents/scientific/Global_SMART_Update_17_web.pdf

³⁹² Aranda. (2017). J. Pediatric Pharmacology and Drug Therapy. Pediatric Clinics of North America. Vol. 64, n°6, pp: 1.

³⁹³Idem.

³⁹⁴Poklis. (2016). Two Fatal Intoxications Involving Butyryl Fentanyl. Journal of Analytical Toxicology. Vol. 40, n°8, pp: 703–708.

³⁹⁵ Erowid. Erowid Experience Vaults. Disponible en:<https://erowid.org/experiences/exp.php?ID=109306>

motilidad gastrointestinal. Por su parte, cuando se consideran los efectos adversos a largo plazo o crónicos, se debe mencionar tanto el desarrollo de tolerancia como de adicción³⁹⁶.

Por su parte, la intoxicación por opioides también presentarían efectos distintivos, que principalmente serán una exacerbación de los efectos adversos ya presentados. Entre los síntomas más claros se encuentra la triada: depresión respiratoria, depresión del sistema nervioso central y miosis³⁹⁷. A estos se podría sumar la aspiración de contenido gástrico y anomalías en el hígado³⁹⁸.

Considerando estos antecedentes, parece necesario resaltar la situación que ocurre actualmente en Norteamérica y más particularmente, en los Estados Unidos. En este país el número de muertes asociadas al consumo de fentanilo y análogos se encuentra por sobre los 5.000 casos durante los recientes años³⁹⁹. A los que se deben sumar los casos en Canadá (655), Australia (123) y la Unión Europea, donde al menos 5 países han informado sobre esto durante los últimos años⁴⁰⁰.

En particular para las sustancias estudiadas, el proyecto sueco ISTRIDA, que se dedica a recopilar información sobre intoxicaciones ocurridas por el consumo de drogas incluidas NSP, expone casos en que las intoxicaciones agudas con butirfentanilo se condicen con los rasgos de toxicidad clásica de los opioides y que presentan un alto índice de mortalidad⁴⁰¹. En varios de los casos de muerte revisados, en particular aquellos en Suiza y Estados Unidos, la depresión del sistema respiratorio fue la principal causa para aquel resultado^{402,403,404}.

El caso de carfentanilo se destaca dentro de las muertes por intoxicación debido a la potencia que este presenta. Lo descrito, aumenta la posibilidad de producir sobredosis en usuarios que consumen opiáceos, afectando sobre todo a nivel cardiorrespiratorio^{405,406}. Consecuentemente, se menciona en foros (Drugs-forum) su alta toxicidad, incluso en bajas dosis en usuarios experimentados, en donde incluso ha producido muertes. Se menciona Canadá y Estados Unidos, como lugares habituales de consumo donde el tratamiento con naloxona para la intoxicación (antagonista de los receptores opioides), no tendría suficientes efectos y no lograría salvar a los pacientes⁴⁰⁷.

³⁹⁶ Vucković S. (2009). Fentanyl Analogs: Structure-Activity-Relationship Study. *Current Medicinal Chemistry*. Vol.16, n°19, pp: 2468-2479.

³⁹⁷ Stephens. (2017). Opioid Toxicity. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/815784-overview>

³⁹⁸ WHO. (2017). Carfentanil. Critical Review Report. Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-ninth Meeting. Geneva. Disponible en: http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/CriticalReview_Carfentanil.pdf

³⁹⁹ UNODC. Fentanyl and its analogues - 50 years on. Disponible en: https://www.unodc.org/documents/scientific/Global_SMART_Update_17_web.pdf

⁴⁰⁰ Idem.

⁴⁰¹ Bäckberg et al. (2015). Opioid intoxications involving butyrfentanyl, 4-fluorobutyrfentanyl, and fentanyl from the Swedish STRIDA project. *Clinical toxicology : the official journal of the American Academy of Clinical Toxicology and European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists*. Vol. 53, pp: 609-17.

⁴⁰² Staeheli. et al. (2016). Time-dependent postmortem redistribution of butyrfentanyl and its metabolites in blood and alternative matrices in a case of butyrfentanyl intoxication. *Forensic Science International*. Vol. 266, pp: 170-177.

⁴⁰³ McIntyre. et al. (2015). An Acute Butyr-Fentanyl Fatality: A Case Report with Postmortem Concentrations. *Journal of Analytical Toxicology*. Vol. 40, n°2, pp:1 -5.

⁴⁰⁴ Poklis. (2016). Two Fatal Intoxications Involving Butyryl Fentanyl. *Journal of Analytical Toxicology*. Vol. 40, n°8, pp: 703-708.

⁴⁰⁵ Swanson. et al. (2017). Fatalities Involving Carfentanil and Fentanyl: Two Case Reports. *Journal of Analytical Toxicology*. Vol. 41, n°6, pp: 498-502.

⁴⁰⁶ George. et al. (2010). Carfentanil, an ultra potent opioid. *The American journal of emergency medicine*. Vol. 28, n°4, pp:530-532.

⁴⁰⁷ Drug Forum. Experience report. Disponible en: <https://drugs-forum.com/threads/beware-the-carfentanil.297057/>

En los Estados Unidos la sustancia ha sido vinculada al menos a 144 casos. Por su parte, en Europa, 7 países han declarado fatalidades por consumo de carfentanilo entregando un número cercano a 50 muertes hasta el primer semestre del 2017.

Finalmente en cuanto a U-47700, a Noviembre de 2016 se han reportado al menos 15 muertes asociadas a su consumo en Europa y Estados Unidos. Por ejemplo, casos de sobredosis en EEUU en individuos jóvenes que han adquirido esta sustancia a través de internet, asociado en algunos casos al consumo de alcohol y benzodiazepinas. Los usuarios han ingresado a los servicios de urgencia con ansiedad, náusea, dolor abdominal, dificultad para respirar y cianosis⁴⁰⁸.

3.5 Prevalencia de consumo

Tal como se ha mencionado anteriormente, el butirfentanilo, carfentanilo y U-47700 corresponden farmacológicamente a la clasificación analgésicos opioides. En relación a esta ordenación, SENDA, mediante El Estudio Nacional de Drogas en Población General de Chile (2015), señaló que se ha notado un aumento significativo en el consumo de analgésicos sin receta médica, proyectando un porcentaje de consumo de 0,6%. Dentro de este contexto, las personas entre 19 y 25 años, fueron aquellas que mostraron una mayor prevalencia de consumo durante el 2014 (1,1%)⁴⁰⁹. Mediante consultas adicionales de este grupo de expertos a SENDA, se conoció que, durante el mismo año, la prevalencia en cuanto al consumo de alguna vez en la vida de analgésicos sin receta, alcanzo el 1,0%.

3.6 Similitud con otras sustancias controladas

Las nuevas sustancias psicoactivas butirfentanilo, carfentanilo y U-47700 estarían siendo consumidas con el objetivo de producir efectos similares a otras drogas como heroína, metadona, MT-45 y AH-7921. Estas últimas se encuentran tipificadas en el Decreto Supremo N° 867, del Ministerio del Interior.

4. Estatus Legal

4.1 Regulación Mundial

La NSP butirfentanilo se encuentra controlada en la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes⁴¹⁰. Adicionalmente, también se encuentra en la Lista I de Sustancias Prohibidas elaborada por la DEA (DEA N° 9822) en Estados Unidos⁴¹¹.)

Por su parte, en Finlandia se dictó un acto administrativo por el que se modificó el anexo IV del Decreto sobre sustancias, preparados y plantas que serán clasificados como estupefacientes, de acuerdo con la Ley (373/2008) de estupefacientes, por lo cual se prohíbe la fabricación,

⁴⁰⁸ WHO.(2017). Carfentanil.Critical Review Report.Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-ninth Meeting Geneva. Disponible en: http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/CriticalReview_Carfentanil.pdf

⁴⁰⁹ Servicio Nacional para la prevención y rehabilitación del consumo de Drogas y Alcohol (SENDA). Décimo primer estudio nacional de drogas en Población General de Chile. 2014. Disponible en: http://www.senda.gob.cl/media/estudios/PG/2014_EstudioDrogas_Poblacion_General.pdf.

⁴¹⁰UNODC. Inclusion of butyrfentanyl in Schedule I of the Single Convention on Narcotic Drugs of 1961 as amended by the 1972 Protocol. Disponible en: https://www.unodc.org/documents/commissions/CND/CND_Sessions/CND_60/CNDdec_2017/Decision_60_3_60CND.pdf

⁴¹¹DEA. (2016).Schedules of Controlled Substances: Temporary Placement of Butyryl Fentanyl and Beta-Hydroxythiofentanyl Into Schedule I. Disponible en: <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2016-05-12/pdf/2016-11219.pdf>

importación, exportación, venta o posesión de la sustancia a menos que se cuente con una autorización individual expedida por la Agencia Finlandesa del Medicamento. Ello obedece a que el butirfentanilo, el furanilfentanilo y el 4-fluoro-butirfentanilo son potentes opioides sintéticos de la clase de fenilpiperidina, relacionados desde el punto de vista estructural con el fentanilo⁴¹².

Por su parte, carfentanilo, de acuerdo a UNODC, se encuentra controlado en 16 países alrededor del mundo. Ejemplos de ellos son: Austria, Australia, Bélgica, Canada, China, Finlandia, Alemania, Irlanda, El Reino Unido y Los Estados Unidos⁴¹³.

En cuanto a U-47700, este opioide sintético se encuentra controlado por la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes⁴¹⁴. También, se encuentra regulado en países como Singapur⁴¹⁵, Estados Unidos⁴¹⁶ y el Reino Unido⁴¹⁷.

4.2 Chile

4.2.1 Control Penal

En nuestro país, carecen de control en la ley de drogas N°20.000, por no encontrarse individualizadas en el Decreto Supremo N°867, las sustancias anteriormente pormenorizadas.

4.2.2. Control Administrativo

De igual forma, ninguna de las sustancias en estudio figuran en los listados sanitarios de nuestro país: Reglamento de Estupefacientes, N°404, y Reglamento de Productos Sicotrópicos, N°405, ambos de fecha 20 de febrero de 1984.

5. Recomendación

Por los motivos antes mencionados, este grupo de expertos recomienda incluir en la lista de sustancias contraladas del artículo 1 del Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior y Seguridad Pública, que aprueba reglamento de la ley N° 20.000 que sanciona el tráfico ilícito de estupefacientes y sustancias sicotrópicas, a la nuevas sustancias psicoactivas:

1. Butirfentanilo,
2. U-47700

⁴¹²Comision Europea. Crecimiento - Mercado Interior, Industria, Emprendimiento y Pymes. Decreto del Gobierno por el que se modifica el anexo IV del Decreto del Gobierno sobre sustancias, preparados y plantas que serán clasificados como estupefacientes Tres sustancias más, butirfentanil, furanilfentanil y 4-fluoro-butirfentanil, serán clasificadas como estupefacientes. Disponible en: <http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/tris/es/search/?trisaaction=search.detail&year=2016&num=79>

⁴¹³ WHO. (2017). Carfentanil.Critical Review Report.Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-ninth Meeting.Geneva. Disponible en: http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/CriticalReview_Carfentanil.pdf

⁴¹⁴UNODC. Inclusion of U-47700 in Schedule I of the Single Convention on Narcotic Drugs of 1961 as amended by the 1972 Protocol. Disponible en: https://www.unodc.org/documents/commissions/CND/CND_Sessions/CND_60/CNDdec_2017/Decision_60_2_60CND.pdf

⁴¹⁵UNODC. (2017). Singapore: U-47700 and four more NPS listed as Class A controlled drugs. Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Announcement/Details/d5fa6ecf-bd5d-49d5-a303-8db8a831521c>

⁴¹⁶ WHO. (2016). U-47700.Critical Review Report.Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-eighth Meeting.Geneva. Disponible en: http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/4.1_U-47700_CritReview.pdf

⁴¹⁷Gov. UK. Psychoactive Substances Act 2016.Disponible en: <https://www.gov.uk/government/collections/psychoactive-substances-bill-2015>

De la misma manera, este grupo de expertos recomienda incluir en la lista de sustancias contraladas del artículo 2 del Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior y Seguridad Pública, que aprueba reglamento de la ley N° 20.000 que sanciona el tráfico ilícito de estupefacientes y sustancias sicotrópicas, a la nueva sustancia psicoactivas:

1. Carfentanilo

Grupo de NSP: Otras Sustancias (benzodicepinas)

NSP estudiada: Etizolam

1. Antecedentes

1.1 Alcance del informe

De acuerdo a la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC), el rol que están jugando las sustancias sedantes e hipnóticas, como lo son las benzodicepinas, en las muertes ocasionadas por el consumo de opioides sintéticos alrededor del mundo, es relevante⁴¹⁸. Esto principalmente debido a que estas sustancias se estarían consumiendo de manera concomitante con los opioides aumentando así el riesgo de los efectos adversos. En relación a nuestro país, las sustancias pertenecientes a la familia de las benzodicepinas, son ampliamente consumidas tanto con finalidades terapéuticas como para objetivos ilícitos^{419,420}.

De acuerdo a la clasificación propuesta para las NSP por Naciones Unidas, las benzodicepinas se encuentran en el grupo de "otras sustancias"⁴²¹. En particular, la sustancia que se analizará en este reporte, corresponde a un derivado de las tienotriazolodiazepinas, específicamente 4-(2-clorofenil)-2-etil-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepina, cuya denominación común es etizolam. Considerando la información propuesta en el párrafo anterior, este estudio será relevante por lo riesgoso que parece ser el consumo de estas sustancias fuera de los fines terapéuticos.

1.2 Introducción

1.2.1 Aparición de la sustancia

Una de las primeras descripciones de la NSP etizolam en la literatura académica/científica pertenece al trabajo conducido por Tahara *et al.* (1978), donde se estudiaba la síntesis y relaciones de estructura-actividad de un grupo de análogos de esta familia de sustancias⁴²². Por otro lado,

⁴¹⁸UNODC. Non-medical use of benzodiazepines: a growing threat to public health? (Global Smart Update). Disponible en: https://www.unodc.org/documents/scientific/Global_SMART_Update_2017_Vol_18.pdf

⁴¹⁹Periódico online Hoy por Hoy. (2015). Alto consumo de benzodiazepinas inquieta al ISP. Disponible en: <http://www.hoyxhoy.cl/2015/03/30/full/5/>

⁴²⁰Periódico online Ahora noticias. (2017). "Drogas de sumisión": así operan las bandas denunciadas por el programa misión encubierta". Disponible en: <http://www.ahoranoticias.cl/noticias/nacional/208255-drogas-de-sumision-asi-operan-las-bandas-denunciadas-por-el-programa-mision-encubierta.html>

⁴²¹UNODC. Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>.

⁴²²WHO.(2017).ETIZOLAM.Critical Review Report.Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-ninth Meeting.Geneva. Disponible en: http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/CriticalReview_Etizolam.pdf

sus incautaciones como sustancia de abuso comenzaron a notificarse a Naciones Unidas el año 2011, y desde aquella fecha, los avisos se han repetido anualmente hasta el año 2017⁴²³.

1.2.2 Panorama mundial

El etizolam fue reportado, según información de la UNODC, a través del Sistema de Alerta Temprana (EarlyWarningAdvisory) de Nuevas Sustancias Psicoactivas (NPS) por primera vez en el año 2011, en 2 países europeos: Reino Unido y Noruega. Durante los años posteriores, sus incautaciones han sido informadas principalmente desde Europa, en países como Finlandia, Francia, Dinamarca, Polonia y Suecia, por entregar algunos ejemplos. En nuestro continente, solo se han informado incautaciones desde los Estados Unidos⁴²⁴.

1.2.3 Situación en Chile

Durante el año 2017, se incautó en nuestro país la sustancia etizolam, siendo una de las NSP más recientes detectadas en Chile.

2. Clasificación Química, Síntesis y/u Obtención

2.1 Estructura química base

La NSP etizolam o 4-(2-clorofenil)-2-etil-9-metil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazol[4,3-a][1,4]diazepina, pertenece al grupo de “otras sustancias” cuando se clasifica como una nueva sustancia psicoactiva⁴²⁵. Etizolam es un análogo de benzodiazepina, clasificado como tienodiazepina. Esto debido a que el anillo benceno ha sido reemplazado por un anillo de tiofeno fusionado con un anillo de triazol⁴²⁶. Las sustancias con estas características estructurales también son categorizadas como tienotriazolodiazepinas⁴²⁷.

Es relevante mencionar que esta analogía con benzodiazepinas también se presenta en otras sustancias como el brotizolam, droga que ya se encuentra tipificada en el Decreto Supremo N° 867, del Ministerio del Interior y Seguridad Pública^{428,429}.

⁴²³UNODC. Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>.

⁴²⁴Idem.

⁴²⁵Idem.

⁴²⁶Drug Enforcement Administration (DEA). ETIZOLAM. Disponible en: https://www.deadiversion.usdoj.gov/drug_chem_info/etizolam.pdf

⁴²⁷ WHO. (2015). ETIZOLAM. Pre-Review Report. Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-seventh Meeting. Geneva. Disponible en: http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/5.7_Etizolam_PreRev.pdf

⁴²⁸William A. Banks. (1995). Current Pharmaceutical Design. Disponible en: <https://benthamscience.com/journals/current-pharmaceutical-design/editorial-board/>

⁴²⁹ Ministerio Del Interior y Seguridad Pública. Decreto Supremo N° 867. Aprueba Reglamento de la Ley n° 20.000 que Sanciona el Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Sicotrópicas y Sustituye la Ley n° 19.366.

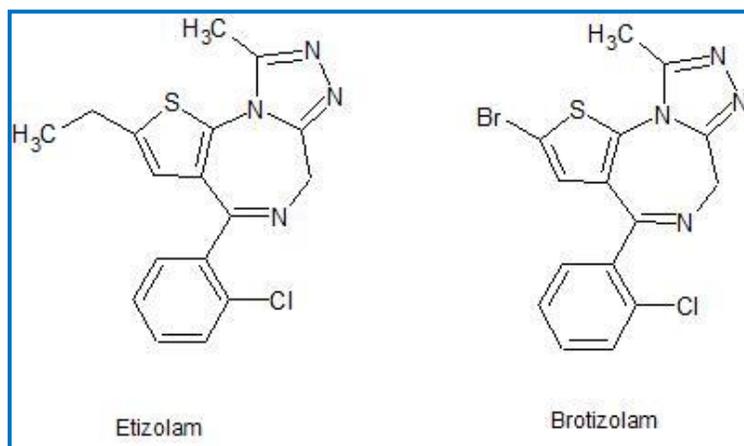


Figura N°2. Comparación de la estructura química de etizolam vs brotizolam

Todas imágenes de estructuras químicas presentadas en este reporte fueron realizadas con el programa ACD/ChemSketch (freeware)⁴³⁰.

2.2 Usos lícitos conocidos

En general las sustancias clasificadas como benzodiazepinas, u otras que poseen el mismo tipo de efectos, son empleadas terapéuticamente para el tratamiento de ansiedad, insomnio y convulsiones⁴³¹. En particular, etizolam, posee autorización para ser comercializado como producto farmacéutico en países como Italia, Japón e India, donde su principal uso es para el tratamiento de ansiedad y depresión⁴³².

2.3 Forma física y vías de administración

En cuanto a su presentación, estas sustancias pueden encontrarse en formas sólidas, generalmente en comprimidos o estampillas (blotters), capsulas (gránulos) y en polvo. Pueden adquirirse a través de internet⁴³³.

En cuanto a las vías de administración, estas se relacionan directamente a las formas físicas en las que se encuentran. Los usuarios que adquieren dicha NSP en forma de estampillas, ocupan la vía sublingual⁴³⁴. La forma más común es la vía oral, debido a que comúnmente esta sustancia se presenta como comprimidos o incluso pellet⁴³⁵.

⁴³⁰ ACD/ChemSketch (freeware) 2012, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canada, www.acdlabs.com.

⁴³¹ UNODC. Non-medical use of benzodiazepines: a growing threat to public health? (Global Smart Update). Disponible en: https://www.unodc.org/documents/scientific/Global_SMART_Update_2017_Vol_18.pdf

⁴³² dem.

⁴³³ Chem. Etizolam. Disponible en: <https://www.chem.eu/etizolam>

⁴³⁴ Erowid. Erowid Experience Vaults. Disponible en: <https://erowid.org/experiences/exp.php?ID=110025>

⁴³⁵ Talk Frank. Etizolam. Disponible en: <http://www.talktofrank.com/drug/etizolam>

2.4 Método de síntesis

Una de las primeras síntesis descritas de etizolam, corresponde al trabajo de Tahara *et al.* en 1978. En este método, descrito en un reciente reporte de la Organización de la Salud, emplea como precursor una tienodiazepinona adecuada (p.ej. 5-(2-Clorofenil)-7-etil-1,3-dihidro-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona), en donde se reemplaza el grupo cetona por un grupo hidrazina o acilhidrazina (A), para luego condensar el grupo hidracina o ciclar la acilhidrazina y de esta manera entregar un producto del tipo tienotriazolodiazepina como etizolam (B). También se han descrito otras metodologías que proponen hacer más eficiente el proceso de obtención (Naik *et al.* 2012)⁴³⁶.

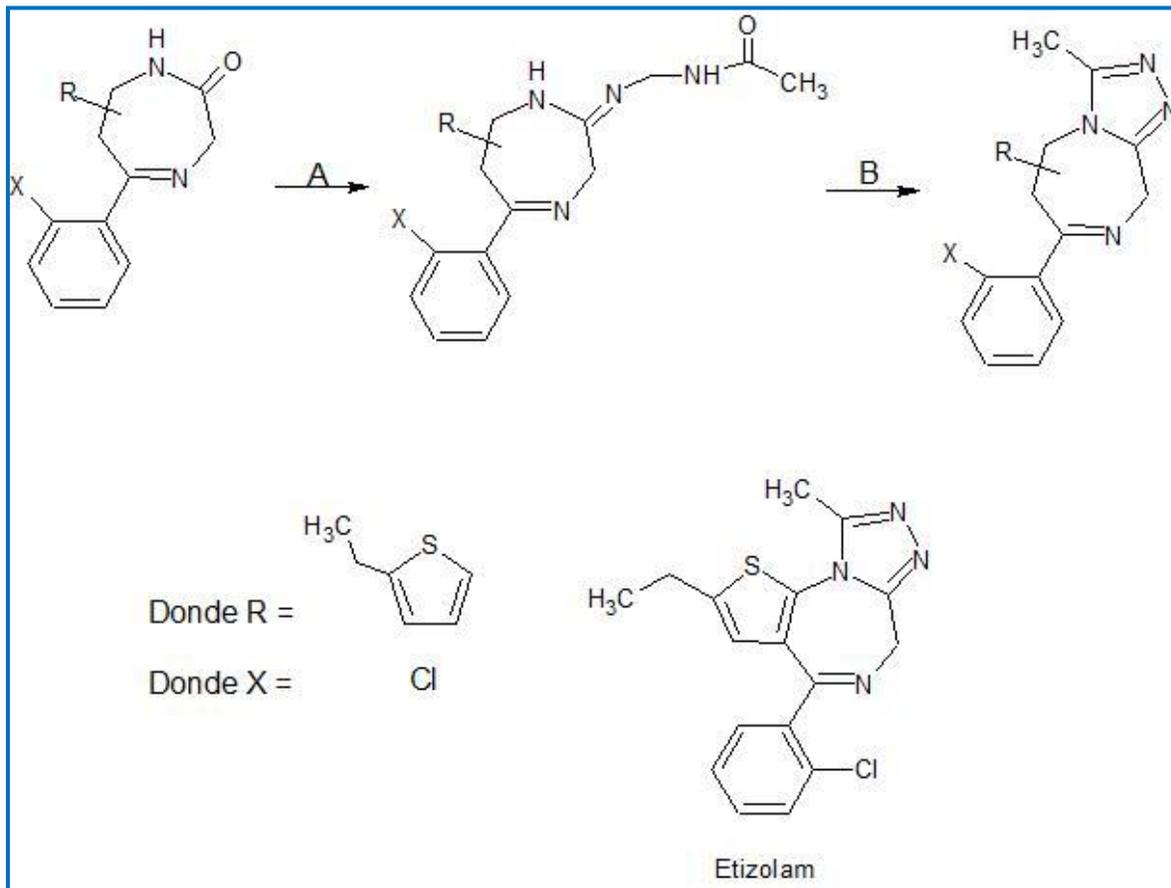


Figura N°3. Síntesis de etizolam a partir de una tienodiazepinona adecuada

⁴³⁶Naik AM, Sawant SD, Kavishwar GA, Kavishwar SG. (2012). Process for preparation of triazolbenzodiazepine derivatives, US 8106189 B2). Disponible en: <https://www.google.com/patents/US8106189>

2.5 Precursores y sustancias químicas esenciales utilizadas

La síntesis considera la utilización del precursor tienodiazepinona adecuada. Por ejemplo, 5-(2-Clorofenil)-7-etil-1,3-dihidro-2H-tieno[2,3-e][1,4]diazepin-2-ona. Además hidracina o acilhidrazina. Como sustancias químicas esenciales se pueden identificar el uso de tolueno. También se identificó el empleo de anhídrido carboxílico y ácido p-toluenosulfónico.

3. Efectos Farmacológicos y Otros

3.1 Farmacología

La NSP etizolam es un ansiolítico potente con un efecto farmacológico que tiene un perfil similar al de las benzodiazepinas que son consideradas clásicas (alprazolam, midazolam y brotizolam), por lo que presenta propiedades farmacológicas similares a este tipo de fármacos. Tiene afinidad por receptores GABA tipo A y ha demostrado tener un efecto similar a benzodiazepinas como alprazolam, aunque con menores efectos secundarios que diazepam. Además de generar una menor tolerancia y dependencia en comparación con lorazepam^{437 438}.

En cuanto a la farmacocinética de etizolam, a dosis terapéuticas orales (comprimidos 0,5 mg), la absorción es rápida, alcanzándose una concentración plasmática máxima luego de 0,5-2 horas. La vida media de eliminación promedió es 3,4 horas. Su metabolito principal es α -hidroxietolam y se considera como una benzodiazepina de acción corta⁴³⁹.

Por ejemplo, un estudio realizado en Italia en el año 1990, confirma la efectividad de etizolam en dosis de 0,25-0,50 mg, y a pesar de concluir que en general fue bien tolerado, explica que se generan efectos secundarios como somnolencia diurna, los que fueron de gravedad leve a moderada⁴⁴⁰. A pesar de estos efectos adversos informados y los confirmados más adelante como el estudio realizado por Fukami y Hashimoto (2010) sobre la inducción en la prolongación en latencia P300 (función cognitiva), continúa utilizándose en el tratamiento de ansiedad asociada a depresión⁴⁴¹.

3.2 Efectos terapéuticos

En los países donde la sustancia se encuentra aprobada para su uso terapéutico, etizolam está indicado para el tratamiento del trastorno de pánico con agorafobia, estudios han demostrado que produce mejoras en la ansiedad crónica, ideas fóbicas, síntomas depresivos y ansiedad

⁴³⁷Sanna. et al. (1999). Molecular and Neurochemical Evaluation of the Effects of Etizolam on GABAA Receptors under Normal and Stress Conditions. *Arzneimittelforschung*. Vol. 49, nº2, pp: 88-95.

⁴³⁸Sanna. et al. (2005). Low tolerance and dependence liabilities of etizolam: Molecular, functional, and pharmacological correlates. *Journal of Pharmacology*. Vol. 519, pp: 31 – 42.

⁴³⁹Fracasso. et al. (1991). Cite as Single and multiple dose pharmacokinetics of etizolam in healthy subjects. Vol. 40, nº2, pp: 181–185.

⁴⁴⁰Bolino. (1990). Etizolam in the treatment of generalized anxiety disorder: a double-blind study versus placebo. *Current medical research and opinion*. Vol. 12, nº4, pp: 215 - 223

⁴⁴¹Fukami. et al. (2010). Effects of etizolam and ethyl loflazepate on the P300 event-related potential in healthy subjects. *Annals of General Psychiatry*. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21047414>

episódica⁴⁴². También se utiliza para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada asociado con depresión. El estudio realizado por Pariente et al. demostró en sus resultados que etizolam tenía un marcado efecto ansiolítico y antidepresivo. Etizolam ha demostrado ser eficaz para aliviar la ansiedad relacionada con síntomas de somatización, aunque presenta efectos adversos en algunos pacientes, tales como somnolencia diurna moderada y desorientación⁴⁴³. Se debe considerar que su venta lícita bajo prescripción médica, aumenta la complejidad de su control y se transforma en una potencial brecha para el desvío a su uso recreativo⁴⁴⁴.

3.3 Efectos recreativos buscados

De acuerdo a la información disponible a partir de los foros de internet, la NSP etizolam es utilizada por la similitud de sus efectos ansiolíticos con aquellos de las benzodiazepinas clásicas. Etizolam tendría una actividad específica sobre los receptores GABA, lo que explica su acción depresora del sistema nervioso central⁴⁴⁵. Los usuarios buscan obtener efectos psicoactivos y experiencias placenteras y relajadas⁴⁴⁶.

Otro de los objetivos de aquellos que consumen derivados de benzodiazepinas es obtener cierto tipo de neutralización de los efectos cuando estas se utilizan de manera concomitante con estimulantes. Esto se produciría por los efectos depresores de las sustancias⁴⁴⁷.

3.4 Efectos adversos y tóxicos identificados

Los efectos adversos que mayormente se informan son: sedación, pérdida de control motriz, somnolencia, debilidad muscular, ataxia y dificultad para hablar entre otros efectos adversos que se producen por benzodiazepinas clásicas⁴⁴⁸. Otros efectos descritos, son blefaroespasmos⁴⁴⁹ y dificultad en la coordinación motora⁴⁵⁰.

De acuerdo al informe elaborado por el comité de expertos sobre drogodependencia de la organización OMS, varios casos de sobredosis, con resultados letales, pueden ser vinculados al consumo de etizolam. Sin embargo, los casos descritos consideran policonsumo de otras sustancias estupefacientes y psicoactivas junto a etizolam, razón por la cual, no se puede clasificar como el único responsable⁴⁵¹.

⁴⁴²Savoldi. Et al. (1990). Etizolam versus placebo in the treatment of panic disorder with agoraphobia: a double-blind study. Current medical research and opinion. Vol. 12, n°3, pp: 185-190.

⁴⁴³Pariente. et al. (1989), Etizolam in the treatment of generalized anxiety disorder associated with depressive symptoms. Current medical research and opinion. Vol. 11, n°9, pp: 543-549.

⁴⁴⁴ WHO. (2017). ETIZOLAM Critical Review Report. Expert Committee on Drug Dependence, Thirty-ninth Meeting. Geneva. Disponible en: http://www.who.int/medicines/access/controlled-substances/CriticalReview_Etizolam.pdf

⁴⁴⁵De Candia et al. (2009). Effects of Treatment With Etizolam 0.5 mg BID on Cognitive Performance: A 3-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Two-Treatment, Three-Period, Noninferiority Crossover Study in Patients With Anxiety Disorder. Clinical Therapeutics. Vol. 31, n°12, pp:2851-2859.

⁴⁴⁶Erowid. Erowid Experience Vaults. Disponible en: <https://erowid.org/experiences/exp.php?ID=108956>

⁴⁴⁷Moodman, B., King, L. y Auwater, V. (2015). Designer benzodiazepines: A new challenge. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4471986/>

⁴⁴⁸O'Connell. (2015). Overdose of etizolam: the abuse and rise of a benzodiazepine analog. Ann Emerg Med. Vol. 65, n°4, pp: 465-466.

⁴⁴⁹Contracción involuntaria de los párpados.

⁴⁵⁰World Health Organization (WHO). (2017). ETIZOLAM.

⁴⁵¹Idem.

En foros de discusión de uso de drogas como Erowid, usuarios que consumieron etizolam, comentaron efectos adversos como, mareos, retraso en la capacidad cognitiva y cambios en la visión periférica⁴⁵².

3.5 Prevalencia de consumo

El último Estudio Nacional de Drogas en Población General de Chile, publicado el año 2015 por el SENDA señala que las personas que consumen benzodiazepinas, las adquieren por los siguientes medios:

- Regalo (45,4%)
- Internet u otras formas (20,2%)
- Compra en ferias libres (15,2%)
- Farmacias (8,8%)
- No sabe o no contesta (10%)

Para el año 2014 la prevalencia es de un 1,2%. El tramo de edad entre 19 y 25 años, obtuvo una prevalencia de 1,3%⁴⁵³. Por último, la prevalencia de consumos vinculados a una vez en la vida de las personas, es de un 3,9%.

3.6 Similitud con otras sustancias controladas

La nueva sustancia psicoactiva etizolam, tiene como objetivo producir los efectos que producen las benzodiazepinas, con una actividad terapéutica y recreativa similar a brotizolam y alprazolam. Actualmente, brotizolam y alprazolam se encuentra en la lista II del Decreto Supremo N° 867, del Ministerio del Interior. Por la semejanza a sustancias actualmente controladas y por la presencia de intoxicaciones con resultados fatales, se propone que etizolam sea incluido entre las sustancias que requieren control.

4. Estatus Legal

4.1 Regulación Mundial

Sometido a control en Alemania en la ley sobre el tráfico de estupefacientes, específicamente en el anexo III (estupefacientes comercializables y recetados)⁴⁵⁴. Además, fue incorporado en el anexo de sustancias controladas en Suiza⁴⁵⁵. La sustancia también se encuentra regulada en los Estados Unidos y el Reino Unido^{456,457}.

⁴⁵² Erowid. Erowid Experience Vaults. Disponible en: <https://erowid.org/experiences/exp.php?ID=110450>

⁴⁵³ Servicio Nacional para la Prevención y Rehabilitación del Consumo de Drogas y Alcohol (SENDA). Décimo Primer Estudio Nacional de Drogas en Población General de Chile, 2014. Disponible en: http://www.senda.gob.cl/media/estudios/PG/2014_EstudioDrogas_Poblacion_General.pdf

⁴⁵⁴ Ministerio de Justicia de Alemania. Ley sobre el Tráfico de Estupefacientes Anexo III. Disponible en: http://www.gesetze-internet.de/btmg_1981/anlage_iii.html

⁴⁵⁵ Gobierno Suizo. Regulación de narcóticos, sustancias psicotrópicas, precursores y productos químicos auxiliares. Disponible en: <http://web.archive.org/web/20170329020935/https://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/20101220/index.html>

⁴⁵⁶ DEA. (2012). Disponible en: https://www.deadiversion.usdoj.gov/drug_chem_info/etizolam.pdf

⁴⁵⁷ Gov. UK. Psychoactive Substances Act 2016. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/collections/psychoactive-substances-bill-2015>

Actualmente etizolam se encuentra bajo vigilancia por la Organización Mundial de la Salud. Esto de acuerdo a la recomendación emitida por su comité de expertos sobre drogodependencia⁴⁵⁸.

4.2 Chile

4.2.1 Control Penal

En nuestro país, carece de control la NSP etizolam en la ley de drogas N°20.000, por no encontrarse listada en el Decreto Supremo N°867, sin embargo durante el año 2017 se incorporó fenazepam, un derivado de benzodiazepinas en la lista del artículo 2. Dichas sustancias conservan similitudes estructurales y efectos adversos. También es relevante mencionar que esta analogía con benzodiazepinas también se presenta en otras sustancias como el brotizolam, droga que ya se encuentra tipificada en el Decreto Supremo N° 867, del Ministerio del Interior y Seguridad Pública^{459,460}

4.2.2 Control Administrativo

De igual forma, etizolam no figura en los listados sanitarios de nuestro país: Reglamento de Estupefacientes N°404 y Reglamento de Productos Sicotrópicos N°405.

5. Recomendación

Por los motivos antes mencionados, este grupo de expertos recomienda incluir en la lista de sustancias contraladas del artículo 2 del Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior y Seguridad Pública, que aprueba reglamento de la ley N° 20.000 que sanciona el tráfico ilícito de estupefacientes y sustancias sicotrópicas, a la nueva sustancia psicoactivas:

1. Etizolam.

⁴⁵⁸UNODC. Non-medical use of benzodiazepines: a growing threat to public health? (Global Smart Update). Disponible en: https://www.unodc.org/documents/scientific/Global_SMART_Update_2017_Vol_18.pdf

⁴⁵⁹Banks. (1995) Current Pharmaceutical. Design.Seattle.

⁴⁶⁰ Ministerio Del Interior y Seguridad Pública. Decreto Supremo N° 867. Aprueba Reglamento de la Ley nº20.000 que Sanciona el Tráfico Ilícito de Estupefacientes y Sustancias Sicotrópicas.

Grupo de NSP: Otras Sustancias (estimulantes)

NSP estudiadas: 4-MeTMP y HDEP-28

1. Antecedentes

1.1 Alcance del Informe

El Instituto de Salud Pública (ISP), en diciembre de 2017, confirmó la presencia de dos estimulantes derivados del metilfenidato, los que se incluirán en el presente estudio con el fin de determinar su inclusión en el decreto supremo N°867. Particularmente: 4-MeTMP y HDEP-28.

Estas sustancias corresponden a NSP de características estimulantes, las que son clasificadas dentro de la familia de “otras sustancias” por UNODC⁴⁶¹. Durante el 2017, volvieron a aparecer en nuestro territorio NSP de características estimulantes, como lo son catinonas sintéticas y las previamente mencionadas. Es por estos antecedentes que resulta aconsejable analizar su inclusión en los listados de drogas de nuestro país, debido a que se adecuan a uno de los tipos de drogas mayormente consumido en Chile.

1.2 Introducción

1.2.1 Aparición de la sustancia

Se ha propuesto que las NSP de características estimulantes buscan en parte emular y ser comercializadas como otras drogas estimulantes consideradas clásicas, como derivados cocaínicos, derivados anfetamínicos y sustancias como el metilfenidato. Las dos sustancias aquí estudiadas poseen estas características, en particular 4-MeTMP corresponde a una sustancia de tipo estimulante de la familia de las piperidinas y pirrolidinas, sobre la cual se ha planteado que aparece en el mercado para sustituir otros estimulantes análogos del metilfenidato⁴⁶². Por su parte, HDEP-28 es una sustancia también estimulante de la familia de las piperidinas, estrechamente relacionado con etilfenidato.

Ambas sustancias parecen tener una reciente aparición en el ámbito de las drogas sintéticas. De hecho la NSP 4-MeTMP fue reportada, según información de la UNODC, a través del Sistema de Alerta Temprana (Early Warning Advisory- EWA) en el año 2015 en Japón y Reino Unido. El último reporte es del año 2017 en España. En el caso de HDEP-28, esta también fue informada durante el año 2015 desde Asia y Europa. De igual forma su último reporte al EWA data del año 2017.

⁴⁶¹UNODC. Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). <https://www.unodc.org/LSS/SubstanceGroup/GroupsDashboard?testType=NPS>

⁴⁶²Beharry, S. y Gibbons, S. (2016). An overview of Emerging and New Psychoactive Substances in the United Kingdom. Forensic science international. vol.267, pp:25-34.

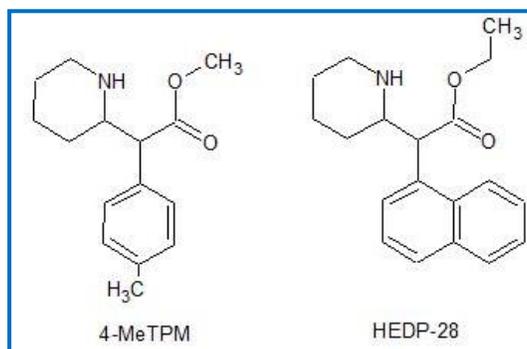


Figura N°1. Estructuras químicas de 4-MeTMP y HEDP-28

1.2.1 Panorama mundial

Al tratarse de sustancias relativamente nuevas, no existe una gran cantidad de información disponible. Sin embargo, las notificaciones de incautaciones a UNODC dan cuenta de que ambas NSP han sido identificadas mayormente en Europa y Asia (Japón)⁴⁶³. Hasta diciembre de 2017, el total de incautaciones informadas, para ambas sustancias en conjunto, alcanzaba 22 casos⁴⁶⁴. Ejemplos de países donde han sido identificadas son Japón, Suecia, Suiza, Eslovenia y España, Austria.

1.2.2 Situación en Chile

Como se indicó, a fines del año 2017 se identificaron los estimulantes 4-MeTMP y HDEP-28 derivados del metilfenidato. Esta situación se suma a lo ocurrido el año 2016, cuando también se incautó una NSP de características similares (estimulante análogo de metilfenidato 4-FMP) la que finalmente fue tipificada en el Decreto Supremo N° 867.

2. Clasificación Química, Síntesis y/u Obtención

2.1. Estructura química base

Ambos compuestos aquí estudiados mantienen el núcleo feniletilamina incorporado en sus estructuras moleculares, pero estas se encuentran formando parte de una molécula cíclica mayor. Las NSP 4-Me-TMP (4-metilmetilfenidato) y HDEP-28 (etilnaftidato) mantienen una distribución molecular similar al metilfenidato.

⁴⁶³UNODC. Early Warning Advisory (EWA) on New Psychoactive Substances (NPS). Disponible en: <https://www.unodc.org/LSS/Home/NPS>.

⁴⁶⁴Idem.

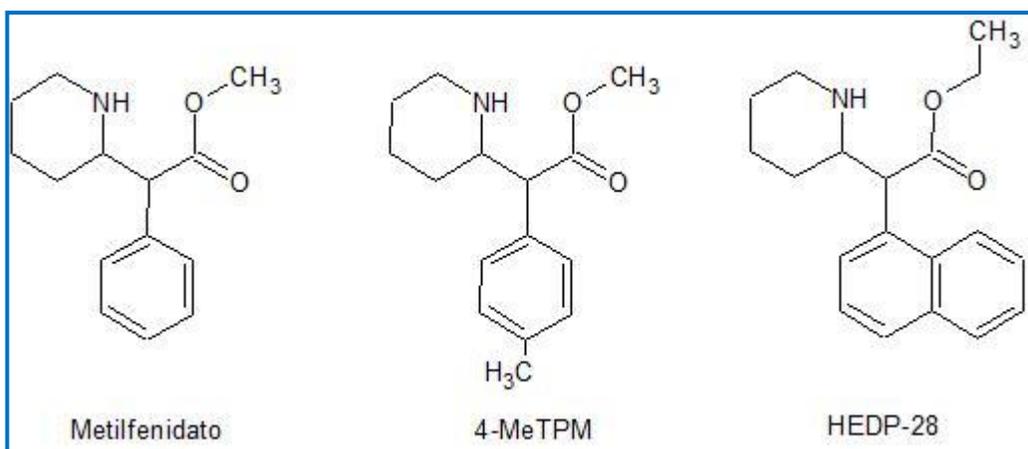


Figura N°4. Comparación estructural entre metilfenidato, 4-MeTPM y HDEP-28

Las modificaciones de las NSP estudiadas respecto al fármaco metilfenidato, consideran la inclusión de un grupo metilo en el caso de 4-MeTPM y el alargamiento en un carbono del éster, además del cambio del anillo benceno por un grupo naftaleno para HDEP-28. Como se mencionó previamente, las dos NPS mantienen la estructura feniletilamina en sus estructuras moleculares, lo que podría estar relacionado a los efectos estimulantes que estas sustancias presentan. También se ha señalado que la inclusión de grupos químicos como el metilo en este tipo de moléculas, aumentan la lipofilidad de las sustancias, lo que permitiría una mejor difusión hacia el sistema nervioso central⁴⁶⁵. Por lo anterior, se esperaría que la potencia y los efectos de estas NSP sean similares (o superiores) a lo descrito para la molécula “modelo” metilfenidato.

Todas imágenes de estructuras químicas presentadas en este reporte fueron realizadas con el programa ACD/ChemSketch (freeware)⁴⁶⁶.

2.2. Forma física y vías de administración

En cuanto a su presentación, estas sustancias pueden encontrarse en formas sólidas, generalmente en cristales y polvo de color blanco o incluso líquidos y pueden adquirirse en internet en páginas online^{467,468}.

En cuanto a las vías de administración, estas se relacionan directamente a las formas físicas en las que se encuentran, generalmente por vía oral o esnifadas^{469,470}. Las experiencias anteriormente descritas se han consultado en foros de internet no académicos.

⁴⁶⁵National Institute on Drug Abuse. Pharmacology and Toxicology of Amphetamine and Related Designer Drugs. Disponible en: <https://archives.drugabuse.gov/pdf/monographs/94.pdf>

⁴⁶⁶ACD/ChemSketch (freeware) 2012, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canada, www.acdlabs.com.

⁴⁶⁷ Research Chemical Shop. Disponible en: <https://researchchemmed.com/shop/3-fec-crystal/polvo>

⁴⁶⁸ Rechemco. HDEP-28. Disponible en: <https://www.rechemco.to/en/hdep-28.html>

⁴⁶⁹ Bluelight. Other Drugs Forum Guidelines. Disponible en: [http://www.bluelight.org/vb/threads/755692-Novel-stimulant-Ethynaphthidate-\(HDEP-28\)](http://www.bluelight.org/vb/threads/755692-Novel-stimulant-Ethynaphthidate-(HDEP-28))

⁴⁷⁰Reddit. Research Chemicals. Disponible en: https://www.reddit.com/r/researchchemicals/comments/3wih95/for_euphoria_and_focus_4metmp_vs_4fmp/

2.3. Métodos de síntesis

No fue posible identificar métodos de síntesis descritos en literatura académica para las NSP descritas. Sin embargo, la síntesis conocida para la molécula patrón “metilfenidato” puede ser útil para observar los pasos necesarios para conseguir una molécula de este tipo, así como los precursores y sustancias químicas esenciales empleados⁴⁷¹.

2.4. Precursores y sustancias químicas esenciales utilizadas

Similar a lo señalado en el punto 2.3 del presente informe.

3. Efectos Farmacológicos y Otros

3.1. Farmacología

No existe gran cantidad de información respecto a la farmacología de ambas sustancias estudiadas. Sin embargo, ambas son catalogadas estimulantes y por lo mismo, se espera posean mecanismos de acción comunes para este tipo de drogas. En efecto, se ha señalado que esta sustancia actuaría sobre los transportadores de dopamina, afectando su recaptación, presentando incluso mayor afinidad que metilfenidato para estos transportadores⁴⁷². Su forma de actuar en el organismo lograría producir estados de euforia, incremento de la sociabilidad, aumento del estado de alerta, disminución de la necesidad de dormir, aumento del estado de ánimo, aumento de la sexualidad, disminución del apetito, pérdida de peso, sudoración, patrones de sueño alterados, bruxismo, alucinaciones visuales y auditivas, picazón, agresividad y malhumor^{473,474}.

Por su parte, HDEP -28 afectaría la receptación de serotonina, noradrenalina, y dopamina. Estos efectos se traducirían en una sobre estimulación del consumidor, la aparición de alteraciones visuales y auditivas⁴⁷⁵.

Las vías de administración pueden ser de forma oral o esnifado, cuyas dosis oscilan entre 15-60 mg con una duración de la acción de 2-5 horas⁴⁷⁶.

Los efectos adversos ocasionados por esta sustancia son aumento de la sudoración, temblores y taquicardia, sin embargo, el grado de los efectos fue subjetivo para el usuario. Las vías de administración puede ser de forma oral o esnifado, cuyas dosis oscilan entre 90-125mg con una duración de la acción de 4 a 6 horas^{477,478}.

⁴⁷¹ Método descrito en el informe de la Mesa Nacional de Nuevas Sustancias Psicoactivas del año 2016. Disponible en: <http://subinterior.gob.cl/media/2017/03/INFORME-MESA-NSP-FINAL-2016.pdf>

⁴⁷²Beharry, S. y Gibbons, S. (2016). An overview of Emerging and New Psychoactive Substances in the United Kingdom. *Forensic Science International*. Vol.267, pp:25-34.

⁴⁷³Idem.

⁴⁷⁴Luethi et al.(2017). Pharmacological profile of methylphenidate-based designer drugs. *Neuropharmacology*. Vol. 8, pp:1-20.

⁴⁷⁵Schifano, F. (2016). Novel psychoactive substances: the pharmacology of stimulants and hallucinogenics. *Expert review of clinical pharmacology*. Vol. 9, n°7, pp: 943-954

⁴⁷⁶Beharry y Gibbons. (2016). An overview of emerging and new psychoactive substances in the United Kingdom. *Forensic Science International*. Vol. 267, pp. 25-34.

⁴⁷⁷Idem.

⁴⁷⁸Klare et al. (2017). Analysis of six “neuro-enhancing” phenidate analogs. *Drug Testing Analysis*. Vol. 9, pp: 423-435.

La información sobre los efectos farmacológicos y toxicológicos en humanos relacionados a HDEP-28, por el momento son limitados, sin embargo de acuerdo a reportes que han descrito usuarios en foros no académicos, describen como efectos: la exacerbación de euforia, incremento de la sociabilidad, alucinaciones visuales y auditivas, así como también sudoración excesiva, vasoconstricción y taquicardia^{479,480}. En general el cuadro clínico corresponde a signos y síntomas comunes a un síndrome de intoxicación simpaticomimética.

3.2 Efectos terapéuticos

No se han encontrado usos lícitos para estas NSP. Sin embargo, se debe mencionar que el fármaco metilfenidato está siendo estudiados como coadyuvantes en el tratamiento de la adicción a las sustancias psicoactivas de carácter estimulante (p. ej. cocaína), esto además del empleo ya aprobado para el tratamiento del déficit atencional⁴⁸¹.

3.3 Efectos recreativos buscados

Los efectos buscados a través del consumo de estas NSP se relacionarían con los efectos obtenidos tanto por administración de la sustancia modelo (metilfenidato) como otros estimulantes. Por ejemplo: euforia, incremento de la sociabilidad, alucinaciones y aumento de la sexualidad^{482,483}.

3.4. Efectos adversos y tóxicos identificados

Dentro de los efectos adversos vinculados a estas sustancias podemos nombrar: sudoración, patrones de sueño alterados, bruxismo, alucinaciones visuales y auditivas, picazón, agresividad, malhumor, sudoración y taquicardia^{484,485}.

Adicionalmente, también se han identificado casos de sobredosis letales para derivados de metilfenidato, aunque no exclusivamente de las NSP estudiadas. Esta información se puede encontrar en el informe “Methylphenidate-based NPS: A review of the evidence of use and harm⁴⁸⁶.

3.5. Prevalencia de consumo

No fue posible obtener información sobre el consumo de las NSP estudiadas tanto a nivel internacional como nacional.

⁴⁷⁹Luethi et al.(2017). Pharmacological profile of methylphenidate-based designer drugs. Neuropharmacology. Vol. 8, pp:1-20.

⁴⁸⁰Reddit. Research Chemicals. Disponible en: https://www.reddit.com/r/researchchemicals/comments/3wih95/for_euphoria_and_focus_4metmp_vs_4fmp/

⁴⁸¹ Deutsch, H. et al (1996). Synthesis and Pharmacology of Potential Cocaine Antagonists. 2. Structure-Activity Relationship Studies of Aromatic Ring-Substituted Methylphenidate Analogs. Journal of medicinal chemistry. Vol. 39, n°6, pp: 1201-1209

⁴⁸²Beharry, S. y Gibbons, S. (2016). An overview of Emerging and New Psychoactive Substances in the United Kingdom. Forensic science international. Vol.267, pp:25-34.

⁴⁸³Luethi et al.(2017). Pharmacological profile of methylphenidate-based designer drugs. Neuropharmacology.

⁴⁸⁴ Idem.

⁴⁸⁵Reddit. Research Chemicals. Disponible en: https://www.reddit.com/r/researchchemicals/comments/3wih95/for_euphoria_and_focus_4metmp_vs_4fmp/

⁴⁸⁶ACMD. Methylphenidate-based NPS: A review of the evidence of use and harm. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/420983/TCDO_methylphenidate_NPS.pdf

3.6. Similitud con otras sustancias controladas

Los análogos de metilfenidato estudiados presentan efectos estimulantes similares a drogas controladas en nuestro país, por ejemplo metilfenidato. Adicionalmente, algunos análogos de metilfenidato, como lo es etilfenidato, se encuentran controlados tanto nacionalmente como internacionalmente (Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971).

4. Estatus Legal

4.1 Regulación Mundial

En marzo del 2015 se recomendó incorporar en la lista de control de drogas temporal a la NSP HDEP-28 en el Reino Unido⁴⁸⁷. También en el Reino Unido se encuentra regulado como “clase de droga temporal desde junio 2015, a la NSP 4-MeTMP⁴⁸⁸.”

4.2 Chile

4.2.1 Control Penal

En nuestro país, carecen de control en la ley de drogas N°20.000, por no encontrarse listadas en el Reglamento de esta ley Decreto Supremo N°867, de 2008, las sustancias anteriormente pormenorizadas.

4.2.2 Control Administrativo

De igual forma, ninguna de las sustancias en estudio figuran en los listados sanitarios de nuestro país: Reglamento de Estupefacientes, N°404, y Reglamento de Productos Sicotrópicos, N°405, ambos de fecha 20 de febrero de 1984.

5. Recomendación

Por los motivos antes mencionados, este grupo de expertos recomienda incluir en la lista de sustancias controladas del artículo 1 del Decreto Supremo N° 867 del Ministerio del Interior y Seguridad Pública, que aprueba reglamento de la ley N° 20.000 que sanciona el tráfico ilícito de estupefacientes y sustancias sicotrópicas, a la nuevas sustancias psicoactivas:

1. 4-MeTMP
2. HDEP-28

⁴⁸⁷ACMD. Methylphenidate-based NPS: A review of the evidence of use and harm. Disponible en: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/420983/TCDO_methylphenidate_NPS.pdf

⁴⁸⁸ AMCD. Temporary Control Drug Order on methylphenidate-based NPS. https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/438213/15_Jun-_letter_on_new_TCDO_Final.pdf